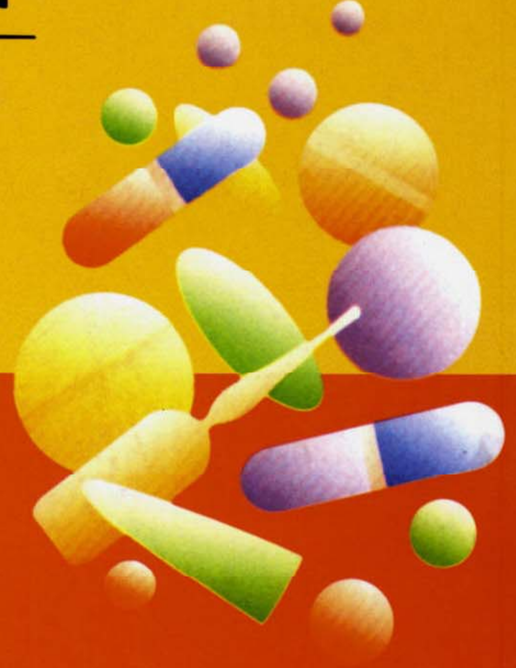


المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي



علم الأدوية السريري

تأليف: P.N. BENNETT
M. J. BROWN

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النعمة
د. عبد الناصر عمرين
د. خالد حسن

مراجعة: د. ناصر بوكلي حسن

الإشراف العام
أ.د. عادل نوفل

قدَّم له الأستاذ الدكتور
حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

علم الأدوية السريري



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط

علم الأدوية السريري

تأليف:

P.N. Bennett MD FRCP
Reader in Clinical Pharmacology, University of Bath, and Consultant Physician, Royal United Hospital, Bath, UK

M. J. Brown MA MSc MD FRCP
Professor of Clinical Pharmacology, University of Cambridge; Consultant Physician, Addenbrooke's Hospital, Cambridge and Director of Clinical Studies Gonville and Caius College, Cambridge, UK

ترجمة

أ.د. الأمين إبراهيم النعمة   د. عبد الناصر عمرين

د. خالد حسن

مراجعة

د. ناصر بوكلي حسن

الإشراف العام

أ.د. عادل نوفل
مدير المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

دمشق   2007

CLINICAL PHARMACOLOGY

NINTH EDITION

P.N. BENNETT
M. J. BROWN

This Edition of **CLINICAL PHARMACOLOGY**, 9th Edition by **P.N. Bennett & M.J. Brown**, is published by arrangement with **Elsevier Limited**, Oxford, United Kingdom.

CHURCHILL LIVINGSTONE an imprint of Elsevier Limited

Standard edition ISBN 0443064806

International Student Edition ISBN 0443064814

علم الأدوية السريري

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النعمة   د. عبد الناصر عمرين   د. خالد حسن

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: 3334876 11 963+ - فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy
Web Site: www.acatap.org

بسم الله الرحمن الرحيم

تقديم

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

يسعدني أن أقدِّم لأبنائنا الطلاب في كليات الطب والعلوم الصحية كتاباً جديداً من ((سلسلة الكتاب الطبـي الجامعي))، وهو كتاب ((علم الأدوية السريري))، بعد أن صدرت قبله كتب قيّمة في هذه السلسلة، نذكر منها كتاب الطب الشرعي وكتاب طب المجتمع وكتاب الغذاء والتغذية وكتاب المرجع في الفيزيولوجيا، وكتاب أساسيات علم الوبائيات، وكتاب تمريض صحة المجتمع، وكتاب الإدارة الصحية، وكتاب علم المصطلح، وكتب في التشريح والهيستولوجيا وعلم الجنين. وتتواصل الجهود في البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية، وهو برنامج عالمي يستضيفه المكتب الإقليمي لشرق المتوسط، ويديره الأخ الأستاذ الدكتور محمد هيثم الخياط، لإصدار المزيد من هذه الكتب في البيولوجيا (علم الحياة) والباثولوجيا (علم الأمراض) والمكروبيولوجيا والكيمياء الحيوية، لملء كامل متطلبات المنهج التعليمي، وتحديثه باستمرار. وما يتميز به الكتاب الذي بين أيدينا هو أنه ثمرة لتعاون وثيق مع المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، وقد حرص المترجمون الذين ينتمون إلى بلدان عربية متعدِّدة هي السودان وسورية والجزائر وفلسطين، على تبسيط لغتهم وتقريبها لأبنائنا الطلاب والالتزام بمصطلحات المعجم الطبي الموحّد، والله نسأل أن ينفع به، وأن يجعله منطلقاً لأبنائنا في رحاب العلوم الطبية.

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالميـة
لشرق المتوسط

التصـــديـــر

يسر المركز العربـــي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق، وفي إطار تنفيذ مهامه القومية في تعريب التعليم العالي، أن يلبـــي احتياجات الجامعات العربية من الكتب والمراجع العلمية الحديثة بلغة عربية سهلة وسلسة. فمن دواعي اعتزاز المركز العربـــي للتعريب أن يقدم هذا الكتاب المرجع **علم الأدوية السريري** – الذي اقترحت ترجمته الهيئة العليا للتعريب في السودان – إلى المكتبة العربية الطبية.

ونحن إذ نصدر هذا الكتاب نتقدم من الهيئة العليا للتعريب في السودان ممثلة برئيسها الأستاذ الفاضل الدكتور دفع الله عبد الله الترابـــي بالشكر والتقدير على اختيارها لهذا الكتاب الطبـــي المميَّز، الذي يُعد مرجعاً ضخماً لعلم الأدوية؛ الاختصاص الأساسي في كليات الطب والصيدلة وطب الأسنان.

تم إصدار هذا الكتاب بالتعاون مع المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط بعد اعتماده ضمن سلسلة الكتاب الطبي الجامعي الصادرة عن المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط.

يوفر هذا الكتاب علم **الأدوية السريري** لجميع الأطباء المختصين والصيادلة أسس تأثير أي مساق علاجي دوائي موصى به سواء من الدلائل الإرشادية الوطنية أو الدلائل الإرشادية الدولية التـــي تمثل الإجماع حول الممارسة الطبية الجيدة. ولهذا يُعد هذا الكتاب مرجعاً طبياً للأطباء والطلاب والمهتمين بمعرفة الدواء فيما يتعلق بالتصنيف وآلية التأثير والاستطبابات (دواعي الاستعمال) والمقادير والآثار الضائرة، إذ تضمن كل بحث مراجع أصيلة أو عامة حول كل معلومة.

إن التقدم المتسارع في ميدان العلوم الطبية – وخاصة في مجال الأدوية وأعدادها الهائلة التـــي ترد إلى السوق التجاري كل عام والتـــي يتعامل معها الأطباء يومياً – يحتم على واصفي الدواء أن يكونوا على اطلاع دائم ومستمر على كل معلومة تتعلق بهذه الأدوية. ومن هنا يأتـــي دور كتاب **علم الأدوية السريري** الذي يعطي – إضافة إلى مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية – حلاً لكل حالة سريرية مَرَضية يتوافق فيها المبدأ العام للفارماكولوجيا مع المساق العلاجي الدوائي عموماً.

ومع ذلك، يجب الأخذ بالحسبان أن المعرفة الطبية تتبدل على نحو مستمر نتيجة البحوث الجديدة، ولاسيما في مجال الدواء والمداواة. ولهذا يُنصح الأطباء أن يدققوا في المعلومات المرفقة بكل عبوة دواء للتيقن من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدته، ومضادات الاستطباب، والآثار الضائرة.

يتضمن **كتاب علم الأدوية السريري** ثمانية أقسام تشتمل على 38 فصلاً؛ كل منها يعالج مبحثاً طبياً برأسه.

يأمل المركز العربـــي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق والهيئة العليا للتعريب في السودان والمكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط أن يحقق هذا الكتاب غاياته النبيلة في تقديم الجديد في الطب بلغة عربية سهلة وسلسة تساعد أبناءنا الطلبة على استيعاب وتمثل المعلومات الطبية تمهيداً لتوطينها وإضافة الجديد إليها عند الدخول في مجال البحوث والدراسات.

وبغية أن يُكتب النجاح للنهضة العربية المعاصرة لابد أن يُؤخذ في الحسبان أن التعلّم باللغة الأم، اللغة العربية، هو الذي يؤسس لنهضة شاملة يكون فيها الإنسان العربـــي الذي يتعلم ويفكر ويبدع بلغته الأم هو حجر الأساس في هذه النهضة.

والله ولي التوفيق.

أ.د. عـــادل نوفل

مدير المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

التمهيد Preface

من أجل أن نرضى أنت وأنا، يرجى قراءة هذا التمهيد[1]!

الأستاذ الدكتور لورانس D. R.Laurance هو إما مؤلفاً منفرداً أو مؤلفاً بالمشاركة لهذا الكتاب المدرسي منذ الطبعة الأولى عام 1960 وحتـــى طبعته الثامنة عام 1997. وهذه حياة مديدة لأي كتاب مدرسي. وإن إنجازه يحمل شهادة على أسلوب عرض روعي فيه أن يكون هذا الكتاب واضحاً ومقروءاً، وليبقى مستحوذاً على اهتمام قرائه به، حيث يمنحهم معلومات حول موضوع كان معقداً وملتبساً في وقت ما. ولما كان الأستاذ لورانس قد انسحب من المشاركة الفعّالة في هذا الكتاب فهذه فُرصة لتقديم الثناء والتقدير له في هذه الطبعة التاسعة والإشادة بمآثره كمؤلف ومبدع أصيل لهذا الكتاب ومساندته على مدى أربعة عقود، بحيث صار كتاب علم الأدوية لِلورانس، المُعين والناصح والرفيق لأجيال من الطلبة والأطباء الذين يسعون إلى الإرشاد في هذا الحقل الميدانـــي.

> **يتناول هذا الكتاب القواعد العلمية وممارسة المعالجة الدوائية. وهو مُعدّ خصيصاً لطلاب الطب وللأطباء، وفي الواقع لأي شخص مَعْنـــي بالمعالجة الدوائية ووصف الأدوية اعتماداً على البيّنات والبراهين.**

زيادة نطاق وسرعة ابتكار الدواء. يُواجَه الأطباء في حياتهم المهنية الآن بالتعامل مع أدوية جديدة حتـــى عليهم – أدوية تقوم بأشياء جديدة وأخرى تقوم بالأشياء القديمة نفسها ولكن بطريقة أفضل؛ سوف تُلغى مع الزمن تلك الأدوية التـــي كانت مألوفة أثناء التدريب.

نحن لا نكتب لقرّاء مثلنا فقط، ممن لديهم اهتمام خاص في علم الأدوية. وإنما نُحاول جعل علم الأدوية مفهوماً لِمَن كانت اهتماماتهم الأولية واقعة في مكان آخر ولكنهم يدركون بأنهم يحتاجون لبعض المعرفة في علم الأدوية إذا ما ترتّب عليهم واجب أخلاقي وقانونـــي لجهة رعاية مرضاهم. نحاول أن نخبرهم بما يحتاجون إلى معرفته دون إرهاقهم بمعلومات غير متعلقة بالموضوع ونحاول جعل الأمر ممتعاً. إننا جدِّيون جداً، لكن الجدّية لا تتطلب الوقار دائماً إلى حد الإرهاق. ولقد قال أحد المؤلفين، وهو شاعر وناقد أنّه كان يحكُم على الكتاب في الأدب القصصي كالتالي: هل استطعت أن أقرأه؟ وإن استطعت، هل اعتقدت به؟ وإذا اعتقدت به، هل كنت حريصاً ومهتماً به، وما هي نوعية حرصي، هل دامَ هذا الحرص[2]؟ يفترض بنا مقدّماً التوق إلى إشباع معايير الخيال ولكننا كنا واعين لذلك في إنتاج هذا الكتاب.

نأمل من جميع واصفي الأدوية امتلاك الحكَمة وأن يضعوا في أذهانهم أن توقعات المرضى والمجتمع منهم قد أصبحت أكثر تطلُّباً على نحو عام. وأن الأطباء الذين يصفون الأدوية اعتباطاً أو بدون مبالاة يُواجَهون الآن بأكثر من مجرد الانتقاد المتزايد، إذ يتعرضون أيضاً إلى الاتهامات القانونية المدنية (وحتـــى الجنائية). تعتمد مقدرة تدبُّر التطوّرات الجديدة الآن، أكثر من أي وقت مضى، على سعة إدراك مبادئ علم الأدوية. هذه المبادئ ليست صعبة المنال وليست كثيرة بحيث لا تُحبِط حتـــى أكثر الأطباء انشغالاً الذين يأخذون على عاتقهم مسؤولية إدخال الأدوية المصنّعة في أجسام مرضاهم.

توجد مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية في الفصول 1–8 وهي مطبقّة في الفصول الاختصاصية اللاحقة بحيث تقدم حلاً موجزاً ومعقولاً لمشكلة موالفة المنفعة السريرية العملية مع مراعاة المبادئ التـــي تستند عليها الممارسة السريرية.

يصعب إقرار مقدار التفاصيل التقنية العملية التـــي يمكن

---

[1] القديس فرنسيس الساليزي St. Francis of Sales تمهيد للدخول في حياة الورّع.

[2] فيليب لاركين Philip Larkin 1922- 1985.

تضمنيها. وعادة ما يكون الخطر كامناً ومعاصراً يومياً، عندما تكون الممارسات العلاجية معقّدَة، ومثال ذلك الصدمة التأقية anaphylactic shock، حيث تُوَفّر تفاصيل أكثر في مجموعة من مواقع - ويب web-sites التـي تدون آخر النصائح؛ قد تُعطى، تفاصيل قليلة أو لا تُعطى حول المعالجة التـي توصف من قِبَل الاختصاصين فقط، مثل الأدوية المضادة للسرطان anticancer drugs والأوكسيتوسين، الهرمون المعجِّل للولادة بالوريد i.v.oxytocin. ولكن يفضَّل دائماً، استشارة كتيِّبات الوصفات formularies، والدلائل الإرشادية المجازة approved guidelines، أو النشرة المعاصرة للمصنِّعين manufacturers current literature، خاصة مع الأدوية الحديثة، إذ قد لا تكون مألوفة من قِبَل الواصِف prescriber.

استعمال هذا الكتاب. يُعنـى الطلاب، أو ينبغي أن يُعنـى الطلاب، بفهم وتطوير الموقف الرشيد والناقد حيال المعالجة الدوائية، ولهذا لابد من أن يهتموا بأنفسهم بكيفية عمل الأدوية وكيف تتآثر مع المرض وكيف يُستحصل على بيِّنة التأثير العلاجي وتقييمها. ويجب عليهم عند هذه النقطة الأخيرة القراءة الانتقائية وأن لا يعيقوا أنفسهم بمحاولات حفظ قوائم الأدوية البديلة alternative والجرعات والفروق الصغيرة بينها، إذ أن ذلك غير مطلوب منهم البتة ولا يطلب منهم أبداً في الفحوص examinations. لذلك، فالنص غير مثقَل بالقوائم المُنهكة من المستحضرات التـي توجد في كتيِّب الوصفات الطبية، ومع ذلك فإنه من المأمول وجود ما يكفي من المستحضرات في هذا الكتاب لتغطية وصف العديد من الأدوية الروتينية، وقد ضُمِّنَ العديد من الأدوية لمجرَّد استعرافها.

دور ومَنـزلة الكتاب المدرسي. بغية أن يكون الكتاب دليلاً ومرشداً مفيداً حول استعمال الدواء فيجب أن يقدِّم استنتاجات ونصائح مفيدة. إذا كان يتوجب أن يكون الكتاب بحجم معقول، فغالباً ما يتوجب حذف مساقات التأثير المقبولة البديلة. ينبغي أن يستند ما يُوصى به، على بيِّنة سليمة أينما توجد هذه البيِّنة وعلى تقييم لآراء الخبراء عندما لا توجد البيِّنة السليمة.

يتأثَّر انتقاء الأدوية على نحو متزايد بالدلائل الإرشادية التـي تنتجها الجمعيات societies الاختصاصية والهيئات الوطنية national bodies. وقد قمنا بتوفير المراجع أو أشرنا إليها على أنها تمثل الإجماع حول الممارسة الأفضل في حالات خاصّة. ويفترض أن يمتلك القارئ، بالمقابل، كُتيِّب الوصفات الطبية المحلّي أو الوطنـي، الذي يوفِّر إرشاداً حول التوافر availability، بما في ذلك الجرعات، لمجال عريض من الأدوية. ولكن ممارسة المداواة therapeutics من قِبَل أطباء مُتنورين على نحو ملائم وذوي ضمير حي يعملون في مواقع مصحوبة بمضاعفات مرَض داخِل intercurrent disease [مرض يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق]، وبوجود فروق استقلابية أو شخصية، فإن هذه الممارسة تكْتَنِف تحديات أبعد من الامتثال الحازم للتوصيات المنشورة. إن دور الكتاب المدرسي هو توفير قبول لفهم أُسس مساق المعالجة الموصى به بحيث يمكن إنجاز النتيجة المثلى بالانتقاء والاستعمال المستنيرين للأدوية.

دليل القراءة الإضافية. تتضمّن نهاية كل فصل بصفة عامةً بضعة مراجع للأوراق العلمية الأصلية، ومقالات مرجعية للمحرِّرين ومقالات مراجعة review articles من عدد صغير من المجلات المنشورة باللغة الإنكليزية كتلك التـي تتوفر في معظم مكتبات المستشفيات بغرض تمكين أي شخص، وفي أي مكان، من الإتاحة والوصول للنشرة الأصلية وتكوين رأي مُستنير، وأيضاً لتوفير المتعة وأحياناً التسلية. نُحَفِّز القرّاء على انتقاء العنوان الذي يبدو هاماً ومن ثم قراءة المقال article. لا نحاول توثيق جميع المعطيات التـي نصوغها، فقد يكون هذا مستحيلاً في كتاب بهذا الحجم.

Bath, Cambridge	P.N.B.
2003	M.J.B.

وداعــاً Farewell

ترجع بداية هذا الكتاب إلى عام 1957 عندما، كنت في ذلك الوقت المحاضِر الأقدم في قسم الفارماكولوجيا pharmacology وفي قسم المداواة في الكلية الجامعية والمدرسة الطبية في لندن، قُلتُ لأستاذ المداواة إنه لا يوجد كتاب حول علم الأدوية السريري Clinical Pharmacology أستطيع أن أوصي به طلابنا في كلية الطب للرجوع إليه. فأجاب: إذا كان الأمر هكذا فينبغي عليكَ أن تقوم بكتابة مثل هذا الكتاب. لقد ساورتنـــي الشكوك بأننـــي أستطيع إنجاز هذه المهمة. ولقد ذهب معي إلى أقرب ناشر للكتب الطبية medical ublisher حيث جرى توقيع العقد فوراً. فلولا هذا الإلحاح والدعم المؤيَّد من قِبَل Max Rosenheim (الذي أصبح فيما بعد اللورد Lord Rosenheim of Camden ورئيس الكلية الملكية لأطباء لندن Royal College of Physicians of London) لما تجسَّد هذا الكتاب في طبعته الأولى عام 1960. وقد صدر منذ ذلك التاريخ وحتـــى الآن ثمان طبعات من هذا الكتاب، وقد قمت بذلك إمّا منفرداً أو بالمشاركة مع غيري ممن أقدم لهم الشكر والعرفان.

وأمّا الآن وبعد أكثر من 40 عاماً مع هذا الكتاب، وبعدّ أن أصبحت في الثمانينيات من عمري، فإن الوقت قد حان لأقف جانباً. ولقد رأيت العديد جداً من الأكاديميين المسنّين ممن باتوا عاجزين، أو غير راغبين، بالاعتراف بأنهم لم يعودوا تماماً كما كانوا من قبل وأنهم أصبحوا عائقاً لزملائهم الأحدث عمراً، الذين غالباً ما يكونوا لطفاء ويستحقون تنويرهم؛ رغم أنهم يثرثرون على أساتذتهم خلف ظهورهم. لقد قررت منذ زمن طويل أنه يتوجب عليّ ألاّ أنضم لتلك المجموعة، وآمل أنـــي قد تخطيت ذلك.

ربما كان الثواب الأعظم لي هو لطافة الناس من جميع أرجاء العالَم الذين تكبدوا عناء الاتصال بي، فهُم لم يستفيدوا فحسب، بل استمتعوا بالفعل، من قراءة كتاب *علم الأدوية السريري*.

لقد تبدَّلت شهرة كتاب علم الأدوية السريري كثيراً منذ عام 1957 عندما حملت قلمي، وأتمنـــى النجاح لخلفائي من بعدي.

د. لورانس D R Laurance، أستاذ متقاعد في علم الأدوية والمداواة Professor Emeritus of Pharmacology and Therapeutics، الكلية الجامعيـــة فـــي لندن University College London.

Contributors المُشاركــون

لا يمكن لشخصين أن يُغَطّيا الميدان كاملاً في المعالجة الدوائية انطلاقاً من معرفتهما وخبرتهما الذاتية. لقد دَعونا خبراء مختارين، لأول مرة في هذه الطبعة التاسعة، لمراجعة الفصول في حقول اختصاصهم. ولقد أُعطوا الحرية المطلقة في الإضافة على النص الموجود أو حذفه أو تحسينه حسبما يرونه مناسباً. وبالنتيجة، تُظهر بعض الفصول تبدّلات ملموسة عن الطبعة الثامنة، فقد أُضيف إلى جميع هذه الفصول الكثير من إسهامات أولئك الخبراء ومعرفتهم. ونحن مدينون لهم جداً. وهُم:

Christopher R Lovell MD FRCP
Consultant Dermatologist, Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 16. Drugs and the skin

G R Park MD, DMedSci
Director of Intensive Care Research, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

J Grewal MBBS
SHO, The John Farman Intensive Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Chapter 17. Pain and analgesics

Jerry Nolan FRCA
Consultant in Anaesthesia and Intensive Care, Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 18. Anaesthesia and neuromuscular block

Simon J C Davies MA (Oxon), MBBS (Lond), MRCPsych
Clinical Research Fellow, University of Bristol, Bristol, UK

Sue Wilson PhD
Research Fellow, University of Bristol, Bristol, UK

David J Nutt MB BChir, MA, DM, FRCP, FRC Psych, FMedSci
Professor of Psychopharmacology, Head of the Department of Clinical Medicine,
Dean of Clinical Medicine and Dentistry,
University of Bristol, Bristol, UK

Chapter 19. Psychotropic drugs

D Bateman MD FRCP
Consultant Neurologist, Royal United Hospital NHS Trust, Bath, UK

Chapter 20. Epilepsy, parkinsonism and allied conditions

Kevin M O'Shaughnessy MA, BM, BCh, DPhil, FRCP
University Lecturer in Clinical Pharmacology and Honorary Consultant Physician, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Nigel S Baber BSc, FRCP, FRCPEd, FFPM, Dip Clin Pharmacol
Head of Renewals, Reclassification and Patient Safety, Medicines Control Agency, London, UK and Visiting Professor, Queen Mary and Westfield College, University of London, London, UK

Chapter 3. Discovery and development of drugs
Chapter 4. Evaluation of drugs in man
Chapter 5. Official regulation of medicines
Chapter 6. Classification and naming of drugs

Mark Farrington MA, MB, BChir, FRCPath
Consultant Microbiologist, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Chapter 11. Chemotherapy of infections
Chapter 12. Antibacterial drugs
Chapter 13. Chemotherapy of bacterial infections
Chapter 14. Viral, fungal, protozoal and helminthic infections

Nicola J Minaur BSc, MB ChB, PhD
Specialist Registrar in Rheumatology, Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

Neil John McHugh MB, ChB, FRACP, MD, FRCP
Consultant Rheumatologist, Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

Chapter 15. Inflammation, arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCP, FRCPath
Consultant Haematologist, Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 30. *Neoplastic disease and immunosuppressio*

Michael Davis MD FRCP, Consultant Gastroenterologist, Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 31. *Stomach, oesophagus and duodenum*
Chapter 32. *Intestines*
Chapter 33. *Liver, biliary tract, pancreas*

D C Brown MD, MSc, FRCP
Consultant Endocrinologist, Cromwell Hospital, London, UK

Chapter 34. *Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotrophin*
Chapter 35. *Diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetes agents, obesity*
Chapter 36. *Thyroid hormones, antithyroid drugs*
Chapter 37. *Hypothalamic, pituitary and sex hormone*
Chapter 38. *Vitamins, calcium, bone*

Chapter 21. *Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs*
Chapter 22. *Adrenergic mechanisms and drugs*
Chapter 23. *Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction*
Chapter 24. *Cardiac arrhythmia and cardiac failure*
Chapter 25. *Hyperlipidaemias*
Chapter 26. *Kidney and urinary tract*
Chapter 27. *Respiratory system*

Andrew Grace PhD, FRCP, FACC
Consultant Cardiologist, Papworth Hospital, Cambridge, UK

Chapter 24. *Cardiac arrhythmia and cardiac failure*
Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCP, FRCPath
Consultant Haematologist, Royal United Hospital, Bath, UK
Chapter 28. *Drugs and haemostasis*
Chapter 29. *Cellular disorders and anaemias*

Pippa G Corrie PhD, FRCP
Consultant and Associate Lecturer in Medical Oncology, Addenbrooke's Hospital and University of Cambridge, Cambridge, UK

Acknowledgements كلمة شكر

مرة أخرى، نُعبِّر عن العرفان بالجميل للذين أعطونا، وعن طيب خاطر، وقتهم وطاقتهم لتزويدنا بالحقائق والآراء القيمة في هذه الطبعة وفي الطبعات الماضيـــة؛ وهم بصفة أساسية: Dr. E S K Assem, Dr Stella Barnass, Dr. N B Bennett, Dr. Noeleen Foley, Dr. Sheila Gore, Professor J Guillebaud, Professor D H Jenkinson, Dr. H Ludlam, Professor P J Maddison, Dr P T Macgee, the late Professor Sir William Paton, Professor B N C Prichard, Dr. J P D Reckless, Dr Catriona Reid, Dr. Andrew Souter, Professor P L Weissberg.

وقد عبَّرنا أيضاً عن الشكر في الأماكن المناسبة.

يَرْجِع معظم ما قد يستحقه هذا الكتاب من جدارة إلى كَرَمِ الذين ذكرنا أسماءهم سابقاً وإلى آخرين كثيرين لم نذكرهم والذين وضعوا معرفتهم وخبرتهم العملية تحت تصرّفنا في استعمال الأدوية drugs. نأمل أن يكون هذا الشكر الجماعي مقبولاً. إذ إن النسيان من طبع الإنسان.

إضافةً لذلك، إننا نشكر المؤلفين والناشرين الذين سمحوا لنا بالاقتباس المباشَر من كتاباتهم مقروناً بسماحة نفسهم. وإذا كنا قد غفلنا عن أي شُكر توجَّب علينا تقديمه فلسوف نتدارك ذلك بقدر ما يمكننا حالما نستطيع.

P.N.B
M.J.B

Note from the authors and publisher ملاحظة من المؤلفين والناشر

تَتَبَدَّل المعرفة الطبية الآن على نحو مستمر. ويجب إتباع محاذير المأمونية المعيارية، لكن لما كانت البحوث الجديدة والخبرة السريرية قد وسَّعت معرفتنا، أصبحت التبدلات في المعالجة treatment والمعالجة الدوائية drug therapy ضرورية أو ملائمة. يُنصَح القُرَّاء بتدقيق معلومات المُنتَجْ الأكثر معاصرةً والمقدَّمة من قبل مُصَنِّع كل دواء يُعطى، وذلك للتيقُّن من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدّته، ومضادات الاستطباب. ومن مسؤولية الطبيب الممارِس، المُستنِد إلى الخبرة والمعرفة بالمريض، تحديد مقدار الجرعات dosages والمعالجة الأفضل لكل مريض إفرادياً. ولا يَتحَمَّل الناشِر ولا المؤلفون أي مسؤولية حول أي إصابة و/أو ضرر للأشخاص أو المُلكيات ينشأ عن نشر هذا الكتاب.

المحتـــويـــات Contents

القسم 6

أمراض الدم والأورام

القسم 7

الجهاز المعدي المعوي

القسم 8

الجهاز الصمّاوي، الحالات الاستقلابية

القســـم الأول

عـمــوميـــات

GENERAL

1

موضوعات في المعالجة الدوائية Topics in drug therapy

الملخص

تكتنف المعالجة الدوائية أموراً أبعد من المظاهر الفارماكولوجية العلمية والحازمة في الأدوية. وتتضمن أموراً كثيرة تتعلق بواصفي الأدوية أنفسهم وبالمرضى

- الوضع العلاجي
  - المرض العلاجي المنشأ Iatrogenic Disease
  - المنافع والاختطارات Benefits and risks
  - الرؤية العمومية حول الأدوية والوصّافين
  - الانتقادات حول الأدوية الحديثة
  - الإصابة المُحْدَثَة بالدواء Drug -induced injury
  - الطب المتمّم Complementary medicine
- وصف الدواء واستهلاكه واقتصادياته
  - أسباب أخذ القصة الدوائية Drug history
  - احتواء التكلفة Cost- containment
  - تكرار الوصفات Repeat prescriptions
  - التحذيرات والموافقات المُستَنيرة Warning and consent
  - المخاطر القانونية على الوصافين
  - كتيّبات الوَصفات والدلائل الإرشادية والأدوية الأساسية
- الامتثال أو المطاوعة – المريض والطبيب
- الأدوية الغُفل Placebo medicines
- اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics
- المُداواة الذاتية self-medication

الملحق 1: قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية

الملحق 2: الوصفة Prescription.

الوضع العلاجي The therapeutic situation

> تُعَدّ السموم Poisons في جرعاتها الصغيرة أفضل الأدوية؛ كما تكون الأدوية المفيدة سامّةً في جرعاتها الكبيرة جداً (William Withering، مكتشف الديجيتال، 1789).

يزيد استعمال الأدوية[1] من سعادة البشر بإزالتها أو كبحها (تثبيطها) suppression للأمراض وأعراضها symptoms وتحسينها لجودة الحياة بطرق أخرى، وتُعَدّ أمراً جدياً لا يكتنف أموراً تقنية فحسب بل يكتنف قضايا نفسية واجتماعية أيضاً.

إن المنافع الرئيسية، والإجمالية من الأدوية الحديثة هي تحسين **جودة** الحياة (التـي تقاس بصعوبة)، والتـي تتجاوز ذلك إلى **كمية** الحياة (التـي تقاس بسهولة)[2].

---

[1] عرّفت المجموعة العلمية لمنظمة الصحة العالمية الدواء بأنّه أي مادة أو مُنتَج يستخدم بقصد تعديل أجهزة فيزيولوجية أو حالات مرضية أو استقصائها بغية منفعة متناوِل الدواء؛ وحسب تقرير منظمة الصحة العالمية WHO 1966 Technical Report Serie no.341:7 يكون التعريف الأقل دقّة للدواء بأنه "المادة التـي تبدّل النظام البيولوجي بتأثرها معه". والدواء *drug* هو مادة كيميائية مفردة تُشكّل المكوّن الفعّال من الدواء Medicine (مادة أو مزيج من مواد مستخدمة لاسترداد restoring الصحة أو حفظها Preserving) فقد يحتوي الدواء *medicine* مواد أخرى عديدة لإيتائه بشكله الثابت للمريض وبما يلائمه. ويستخدم هذان المصطلاحان كثيراً أو قليلاً على نحو متبادَل في هذا الكتاب. إن استعمال كلمة "دواء *drug*" *الذي* يشير فقط إلى المادة المؤذية harmful، أو الخطيرة dangerous أو الإدمانية هو إساءة استعمال abuse addictive كلمة محترمة ومفيدة.

[2] ضع بالحسبان، على سبيل المثال، العدد الإجمالي في العالم ممّن يفرَّج عن

ولذا نبدأ هذا الكتاب بسلسلة من المقالات essays حول موضوعات نعتقد بأهميتها.

تعدّ الأدوية Medicines جزءاً من مسيرة حياتنا منذ الولادة حيث ندخل هذا العالم بمساعدة الأدوية drugs، وحتـى الموت إذ تساعدنا هذه الأدوية أو تساعد معظمنا على الرحيل بالحد الأدنـى من الضائقة distress وربما مع بقيَّة من الكرامة dignity. وتُنظّم الأدوية خصوبَتنا fertility بين هذين الحدثين. ونحن نتجه نحو تبنـي مثل هذه الاستعمالات السليمة للأدوية.

ولكن في أثناء الفترات الباقية، تعانـي العائلة المتوسـطة من المرض يوماً من كل أربعة أيام، وكذلك يعانـي الرجل من الطبقة "الفقيرة – المتوسطة" ما يقارب مرضاً واحداً مهدداً للحياة ما بين العشرين والأربعين عاماً من العمر، من 20 مرضاً مسبباً للعجز disabling (على نحو متقطّع)، ومن 200 مرضٍ غير مسبب للعجز ومن 1000 نوبة أو نائبة مصحوبة بأعراض symptomatic episodes إذ يمكن توقّع أن يصاب الشخص المتوسط في الولايات المتحدة الأمريكية بحوالي 12 عاماً من سوء الصحّة على مدى متوسط عمره[3]. وتقوم الأدوية بدور رئيسي في هذه الحالات. ففي أي لحظة يتناول 40 - 50% من البالغين [المملكة المتحدة UK] دواءً موصوفاً[4].

ينبغي أن يراعي الأطباء قبل المعالجة الدوائية لأي مريض الأمور الثمانية التالية.

1. ما إذا كان ينبغي عليهم التداخل مع المريض بالمطلق، وإن كان كذلك.
2. ما هو التبدُّل الذي يأملون إنجازه في حالة المريض.
3. هل الدواء الذي يعتزمون استعماله هو الأقدر على إحداث هذا التبدُّل.
4. كيف يعرفون متـى يحدث ذلك التبدُّل.
5. هل يستطيعون إعطاء الدواء بطريقة يصل فيها إلى التركيز الصحيح في المكان والزمان الصحيحين ولمدة صحيحة.
6. ما التأثيرات الأخرى التـي قد يمتلكها الدواء وفيما إذا كانت مؤذية harmful.
7. كيف يقررون إيقاف إعطاء الدواء.
8. فيما إذا كانت أرجحية المنفعة وأهميتها تفوق أرجحية الضرر damage وأهميته، أي اعتبار المنفعة مقابل الاختطار risk، أو النجاعة efficacy بما يتعلق بالمأمونية safety.

> تكتنف **المعالجة الدوائية** حرصاً شديداً أكثر من مجرّد اسم الدواء مع اسم المرض؛ وتتطلب المعرفة، والمحاكمة، والمهارة، والحكمة، وفوق كل ذلك الإحساس بالمسؤولية.

يستطيع الكتاب توفير المعرفة، ويستطيع المساهمة في صياغة المحاكمة judgement، لكنه قلّما يمنح المهارةَ والحكمةَ، اللتين تُعَدّان حصيلة لجهود المعلمين أو الزملاء مثلاً، أو بالخبرة أو بالسليقة أو باكتساب هذه القدرات.

ومن الجليّ أنّ المرضى لا يعالجون في الفراغ وأنهم يستجيبون لتنويعة من القوى الدقيقة المحيطة بهم إضافة لتأثير الدواء العلاجي النوعي[5]. *فعندما يُعطى المريض دواءً ما، فإن استجاباته ستكون محصلة للعديد من العوامل.*

- التأثير الديناميكي الدوائي Pharmacodynamics للدواء والتآثرات interactions مع أدوية أخرى قد تُؤخَذ أيضاً من قِبَل المريض.
- الحرائك الدوائية Pharmacokinetics للدواء وتعديله في الجسم بسبب المؤثرات الوراثية genetic، أو الأمراض، أو بسبب أدوية أخرى.
- الحالة الفيزيولوجية للعضو الانتهائي end-organ، فيما لو

معالجاتهم أو تجري وقايتهم من آلام العمليات يومياً بوساطة المُبَنّجات anesthetics (الموضعية local والعامة general) وبوساطة المسكنات analgesics، من دون أن ننسى أن طبيب الأسنان dentistry لم يعد ينشر الرعب بفضل هذه الأدوية. حتـى لدى الأشخاص الأكثر رزانةً كما كان سائداً في القرون الماضية.

[3] وردت في: Anderson JAD (ed) 1979, Self medication.MTP Press, Lancaster, USA Public Health Service 1995

[4] George CF1994 Prescribers Journal 34:7 يبيِّن لنا الضرر الحاصل في كل لحظة أنه ضرر صاعق من الناحية الإحصائية، مما يشجع الفعاليات الصناعية الصيدلانية الدولية المتنافسة ويحثها كثيراً، إذ تعدّ أسواق الأدوية ضخمة وجبّارة.

[5] Sherman L J1959 American Journal of Psychiatry 116: 208.

كانت فعاليته زائدة على سبيل المثال، أو دون الحالة الطبيعية.

- فعل الدواء، الذي يتضمن طريق الإعطاء ووجود الطبيب أو غيابه.
- مزاج الطبيب، وشخصيته، ومواقفه attitudes وقناعاته beliefs.
- مزاج المريض، وشخصيته، ومواقفه وقناعاته.
- ما قاله الطبيب للمريض.
- خبرة المريض السابقة مع الأطباء.
- تقييم المريض لما يتناوله من أدوية وما يتوقّع حدوثه كنتيجة.
- البيئة الاجتماعية سواءً أكانت داعمة أم مُحْبِطَة.

وتتفاوت الأهمية النسبية لهذه العوامل وفقاً للظروف. فالمريض غير الواعي المصاب بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية meningococcal meningitis يفتقد للعلاقة الشخصية مع الطبيب، بينما يمكن التأثير على المرضى اليقظين المصابين بالأرق والقلق anxiety بسبب عجزهم عن القيام بأعباء مسؤولياتهم العائلية بوساطة الطبيب عبر تأثره مع شخصياتهم الذاتية بمقدار يعادل ما يوصفه لهم من مزيلات القلق anxiolytics؛ وهذا ينطبق على كابتات الشهية appetite suppressants لدى المرضى الذين أدمنوا الطعام food addicts.

قد يلجأ الطبيب للاستعمال الواعي لجميع هذه العوامل – المدرجة آنفاً – في الممارسة العلاجية. ولكن يبقى ذلك غير كافٍ لتحسُّن المرضى، ولابد من معرفة **لماذا** لا يتحسنون. لأنه ينبغي إعطاء الأدوية القوية فقط عند وجود حاجة لتأثيراتها الديناميكية فعلاً؛ لقد حدثت العديد من التفاعلات الضائرة بسبب أدوية لم تكن لها حاجة بالواقع، والتي تتضمن بعض التفاعلات الضائرة الوخيمة severe بما يكفي للتسبب بالإدخال إلى المستشفى.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو جيد Drug can do good

قد تبدو هذه الجودة مبتذلة طبياً في كثير من الأحيان، كاستعمالها لتجنُّب ليلة مؤرقة في فندق صاحب بالضجيج أو لتجنُّب الارتباك الاجتماعي من غثيث أنف غزير سببه أرجية طلع فصلية (حمى الكلأ hay-fever). لكن مثل هذه المنافع الدوائية ليست مبتذلة بالضرورة بالنسبة لمتناولي الدواء، الذين يهمهم أن يكونوا في أفضل حالاتهم في الأمور الهامة، سواء في العمل، أو اللهو pleasure أو الهوايات أو الرغبات، أي مع جودة الحياة.

وقد تكون تلك الجودة منقذة للحياة بالمعنى الحرفي للكلمة، كاستعمال الأدوية في عداوى infections حادة خطيرة (التهاب رئوي pneumonia، إنتان دموي septica-emia) أو للوقاية من نشوء عَجْز أو تدهور للحياة بسبب الربو asthma الوخيم، أو بسبب الصرع epilepsy أو بسبب العمى blindness الناجم عن الزرَق glaucoma.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو ضار
Drug can do harm

قد يكون هذا الضرر تافهاً نسبياً، مثل الخُمار hangover الناتج عن دواء منوِّم hypnotic أو الصُداع headache العابر بسبب استعمال ثلاثي نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate لمعالجة الذبحة angina.

وقد يكون الضرر مُخَرِّباً – للحياة life-destroying، مثل الموت المفاجئ والنادر إثْر حقن البنسيلين، الذي ينظر إليه حقاً كأحد المضادات الحيوية antibiotics المأمونة جداً. أو تخريب جودة الحياة عندما يلزَم أحياناً استعمال أدوية فعّالة في التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (ستيرويدات قِشْر كُظْرِية adrenocorticosteroids، بنسيلامين penicillamine، وفي داء باركنسون Parkinson's (ليفودوبا levodopa).

ثمّة اختطارات بسبب تناول الأدوية مثلما توجد اختطارات بسبب التغذية ووسائل النقل transport. وثمة اختطارات من عدم تناول الأدوية عند حاجتها، كما توجد اختطارات بسبب عدم تناول الغذاء أو عدم استعمال وسيلة النقل عند الحاجة إليها.

لا تستند النجاعة Efficacy والمأمونية safety على مجرد البيِّنة الجزيئية للدواء. لذا ينبغي للأطباء اختيار ما يستخدمونه من الأدوية وتطبيقه على نحو سليم، ليس بما يتعلّق بخواصها فحسب، بل بحسب المرضى وأمراضهم أيضاً. ومن ثم يجب

على المرضى استعمال الدواء الموصوف بطريقة سليمة (انظر الامتثال والمطاوعة Compliance/أو التواؤم concordance).

استعمال الأدوية Use of drugs/medicines

تستعمل الأدوية في ثلاث طرق رئيسية:
- بغية شفاء المرض: على نحو أولي أو ثانوي (مساعد)
- بغية كبت المرض
- بغية تجنب المرض (الاتقاء): على نحو أولي أو ثانوي (مساعد)

ينطبق الشفاء Cure على المعالجة الأولية (مثال، العداوى الجرثومية والطفيلية) ويُسحَب الدواء عندما يُزال المَرَض؛ أو ينطبق على المعالجة المساعدة (كما في المبنجّات "المخدرات" وكذلك استعمال الإرغومترين ergometrine والأوكسيتوسين oxytocin في التوليد abstetrics).

يستعمل **كبت الأعراض Suppression** في الأمراض على نحو مستمر أو متقطّع للحفاظ على الصحة دون إحراز الشفاء (كما في فرط الضغط hypertension، والسكّري diabetes mellitus، والصرع، والربو)، أو للسيطرة على الأعراض symptoms (كالألم والسعال) بانتظار الشفاء من المرض المُسبِّب لهذه الأعراض.

الوقاية Prevention (prophylaxis). لا يكون لدى الشخص في *الوقاية الأوّلية* حالة مرضية وإنّما يُوقّى من الإصابة بها. يُعَدّ قرار حملات التلقيح vaccinations ومنع الحمل contraception لعلاج الأصحاء في الملاريا قراراً سهلاً بصورة عامة.

بينما يوجد المرض لدى المريض في *الوقاية الثانوية* ويكون الغرض إنقاص عوامل الاختطار risk factors وإيقاف تقدّم سير المرض (مثلاً، الأسبرين والأدوية الخافضة للشحوم lipid-lowering drug في التصلب العصيدي atherosclerosis وما بعد احتشاء عضلة القلب post-myocardial infarction). وأمّا في سرطان الثدي breast cancer، فإن استعمال التاموكسيفين tamoxifen، الذي يُسبِّب نفسه السرطان البطانـي الرحمي endometerial cancer (القابل للكشف والعلاج) على نحو نادر، يُظهر قضايا علمية واجتماعية اقتصادية معقدة.

المرض المُحدَث بوساطة – الطبيب (العلاجي المنشأ)
PHYSICAL - INDUCED (IATROGENIC) DISEASE

إن أكثر الأفعال خزياً في المداواة هي إصابة المريض بالعجز القليل أو المعاناة من الاضطراب المقيِّد للذات، فضلاً عن القتل الفعلي للمريض. ولا تندر مثل هذه الأمراض العلاجية المنشأ[6] iatrogenic، التـي تحدثها المعالجة المضلّلة.

يُسبِّب الأطباء المتطرفو المزاج ضرَراً أقل بعدم العلاج مقارنة مع الأطباء المغمورين بالتفاؤل المفرطين عَمداً في إعطاء الأدوية للمرضى. فلا تُعطِ الدواء إذا كنت في شك من إعطائه، أو عند عدم إعطائه لشخص سيتحسَّن حالاً بدونه.

شعَرَ اختصاصيّ علم الأدوية Sollmann في عام 1917 أن عليه كتابة ما يلي:

> يتضمن علم الأدوية بعض المفاهيم العريضة والعبارات الهامة، وبعض الاستنتاجات المفصّلة، ذات الأهمية العظيمة والعملية التـي ينبغي لكل طالب طبّ ولكل مُمارِس أن يألفها على نحو مطلق. ويتضمن هذا العلم أيضاً كمية ضخمة من التفاصيل الدقيقة، التـي تؤلف عبئاً ثقيلاً جداً على الذاكرة البشرية، ولكن لا يمكن إهمالها بطريقة آمنة[7].

يجب أن لا يكون هدف الطبيب إعطاء المريض الدواء الذي يعمل جيداً فحسب، بل إعطاء الدواء الذي يعمل جيداً ويكون نفعه أكثر من ضرره.

المنافع والاختطارات BENEFITS AND RISKS

تظهر منافع الأدوية للطبيب وللمريض. ويعتقد أنها أيضاً،

---

[6] يعنـي علاجي المنشأ "بسبب الطبيب"، أي أن المرض ناتج عقب نصيحة طبيب أو تدخلٍ منه intervention (من الإغريقية الطبيب *iatros*).

[7] Sollmann TA1917 Manual of pharmacology. Saunders, Philadelphia.

يمكن السيطرة على الانفجار المعلوماتـي في العقود الحديثة بدرجة أكبر بحيث يستطيع الوصّافون إدخال الحقائق حول مرضاهم (مثل، العمر، الجنس، الوزن، والتشخصيات الرئيسية والثانوية) من خلال مطراف سطح مكتب الحاسوب desktop computer terminal واستقبال الاقتراحات التـي يجب مراعاتها حول الأدوية، مع الجرعات المقترحة والاحتياطات precautions.

واضحة حتـى للأشخاص الأصحاء غير الحاملين الذين وجدوا أنفسهم مرعوبين بسبب بعض مظاهر التكنولوجيا الحيوية.

يُنتَقَد الطب التقنـي الحديث منذ زمن، بسبب إتباع التقليد المعروف منذ قرون، وهو انتظار حدوث المرض ومن ثم محاولة شفائه بدلاً من السعي للوقاية من حدوثه في المقام الأوّل.

وعلى الرغم من إمكانية الوقاية من أمراض كثيرة جزئياً أو كلياً بوسائل اقتصادية واجتماعية وسلوكية، فقلّما يتم تبنـي ذلك، إذ إنها وسائل بطيئة في إنجاز التأثير. وفي الوقت نفسه يستمر الناس بالإصابة بالمرض والحاجة إلى المعالجة واستحقاقها.

ونموت جميعنا في نهاية المطاف بسبب شيء ما في جميع الحالات، وحتـى بالممارسة المفرطة لجميع النصائح حول أسلوب العيش بالحياة الصحية، ويبدو من المستبعد أن نتجاهل أرجحية أن يكون طَرْز mode الموت بالنسبة لمعظمنا خالياً من الألم، والقلق، والسعال، والإسهال والشلل (والقائمة لا حدّ لها). وتُوَفِّر الأدوية عزاءً مسبقاً لا يمكن قياسه في هذه الأوضاع، وعند وجود الحاجة للأدوية الأفضل؛ ينبغي تشجيع مثل هذه الأدوية وتطويرها.

يعرف الأطباء المرض ويشعرون بالامتنان للأدوية، تماماً مثل معظم المتفانين إخلاصاً للمثل العليا، ومثلما يشعر اختصاصيُّو البيئة الذين يمتنون لسيارة الإسعاف التـي تنقلهم إلى المستشفى عندما يُصدمون بسيارة عابرة.

تُناقَش منافع الأدوية في الأمراض إفرادياً من خلال هذا الكتاب ولن نتوسع كثيراً هنا. ولكن يفضَّل هنا القيام بمناقشة عامة لاختطار الحوادث الضائرة adverse events.

الاختطارات التـي لا يمكن تجنبها Unavoidable risks

الدواء الخالي من الاختطار هو الدواء المتوافق مع ما يلي:

- عَرَفَ الطبيب الفعل المطلوب تماماً فاستخدم الدواء بطريقة سليمة.
- فَعَل الدواء المطلوب تماماً ولا شيء آخر، إما بالانتقائية البيولوجية الصحية لهذا الدواء أو بإيتائه المستهدف انتقائياً Selective targeted delivery.
- أمكنَ وبسهولة إعطاء المقدار الصحيح تماماً للفعل المطلوب من الدواء الذي هو ليس بالقليل جداً ولا بالكثير جداً.

يمكن تنفيذ هذه المعايير **تماماً**، في عدوى المكورات العقدية Streptococci الحساسة للبنسلين لدى مرضى لا تجعلهم بنيتهم الجينية مستعدين لتفاعل أرجي allergic تجاه البنسلين.

ويمكن تنفيذ هذه المعايير جزئياً لدى المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين insulin deficient diabetes. لكن التحوير modulation الطبيعي لإفراز الأنسولين استجابةً للحاجة (التغذية، التمرين) لا يشتغل operate مع الأنسولين المحقون، ولا تستطيع التكنولوجيا المعقدة حتـى الآن أن تحاكي mimic الاستجابات الفيزيولوجية الطبيعية تماماً. ولا تزال المعايير بعيدة عن الواقعية في بعض الحالات مثل بعض السرطانات والفُصام schizophrenia.

إن أسباب عدم تلبية معايير الدواء الخالي من الاختطار هي كما يلي:

- *قد تكون الأدوية ذات انتقائية غير كافية*. كلّما يرتفع التركيز، سوف يبدأ الدواء ذو الانتقائية العالية بتراكيزه المنخفضة بالتأثير على مقرات مستهدفة target sites أخرى (مُستَقْبِلات receptors، إنزيمات) مع ارتفاع ذلك التركيز؛ تكون العمليات الجارية في المرض (سرطان) متقاربة جداً مع الآليات الخلوية الطبيعية بحيث يستحيل قتل الخلية السرطانية انتقائياً على نحو تام دون التأثير على الخلايا الطبيعية.
- *قد تكون الأدوية ذات انتقائية عالية*، لكن الآلية المتأثرة لها وظائف منتشرة ولا يمكن أن يكون التداخل معها محدَّداً في مقر واحد فقط مثل الأتينولول atenolol والأسبرين.
- يمكن أن *يؤدي التعديل الطويل الأمد للآليات الخلوية* إلى تبدّل دائم في البنية structure والوظيفة function مثل السرطنة carcinogenicity.
- يمكن أن *تؤدي المعرفة غير الكافية بآليات المرض* (بعض اضطرابات نَظْم القلب cardic arrhythmias) وكذلك المعرفة القاصرة بفعل الدواء إلى تدّخلات تجعل مباشرة العلاج مع أفضل النوايا مؤذية.

• يمكن حدوث *استجابات غير متوقعة عند المرضى تجاه الأدوية بسبب التغايرية الجينية genetically heterogeneous* إلى درجة كبيرة لديهم.
• كثيراً ما يكون إحكام *تقدير الجرعات Dosage* زَلَلاً لا يمكن تجنبه كما في الاكتئاب depression.
• *الإهمال واللامبالاة* في وصف الدواء.

إنقاص الاختطار الدوائي Reduction of drug risk

يمكن تحقيق ذلك كما يلي:

• *المعرفة الأفضل بالمرض* (البحوث)؛ يأتـي مقدار 40% من التطوّرات الطبية المفيدة من البحوث الأساسية، التـي لم تكن موجودة في المُخرجات العملية.
• *مقر التأثير النوعي للدواء*: بوساطة التداول الجزيئي molecular manipulation.
• *مقر الإيتاء delivery النوعي للدواء*: استهداف الدواء drug targeting.
– بالتطبيق الموضعي topical(local).
– باستعمال حَمَلَة مستهدفين ومختارين target selective carriers.
• الوصف الدوائي المستنير والحريص والمسؤول.

فئتان عريضتان من احتمالات الخطر
Two broad categories of risk

الأولى هي التـي نقبلها باختيارٍ متأنٍ، حتـى لو لم نعرف مقدارها تماماً، أو نعرف ذلك ولكن نتمنـى لو كانت أصغر، ولا سيّما عندما يكون التحكم بأرجحيّة الضرر كافياً ومع ذلك فقد تكون العقابيل وخيمة، ولا نستطيع حتـى الاعتقاد بهذا الأمر. وتتضمّن مثل هذه الاختطارات وسائل النقل والرياضة، حيث يخضع كلاهما حتماً لقوانين القوى الفيزيائية مثل الجاذبية والعَزم momentum، والجراحة لتقويم الاضطرابات disorders التـي تكون إمّا مُتَحَمَّلة أو معالجَة بطرق أخرى مثل الفتق hernia، وبعض الجراحات التجميلية.

أما الثانية فهي تلك الاختطارات المفروضة علينا، ولدينا إحساس بعدم إمكانية تبديلها كثيراً بعمل فردي ومنها اختطارات المُضافات الغذائية (مثل الحوافظ preservatives والملونات colouring)، وتلوث الهواء وبعض النشاطات الإشعاعية البيئية، التـي يحدثها الإنسان. ولكن ثمة اختطارات مفروضة من الطبيعة أيضاً، مثل سرطان الجلد بسبب الإشعاعات فوق البنفسجية في المناخات المشمسة، أو بسبب بعض النشاط الإشعاعي.

تبدو الحقيقة الواضحة بأنه ينبغي تجنّب الاختطارات غير الضرورية، ولكن لا يوجد اتفاق على الاختطارات غير الضرورية حقاً، وعند النظر لهذا الموضوع عن قرب، فمن المؤسف أن نجد العديد من الناس يتعرضون على نحو اعتيادي للاختطارات في حياتهم اليومية والترفيهية، حيث تُفتقد الكلمات التـي تصفها كضرورة.

وثمّة بعض احتمالات الخطر المعروفة في الممارسة، التـي يجري تجاهلها بدلاً من إصلاحها بتصرف حذر. وتعدّ هذه الاختطارات قابلة للإهمال بمعنـى أنها لا تؤثر على السلوك، أي إنّها تُهمَل[8].

الاختطارات لها عنصران
• أرجحية الحدث الضائر أو احتماليته. • وخامة ذلك الحدث.

ويُقترَح عموماً ومنذ القِدم أنه عندما تكون احتمالات الخطر في الحالات الطبيّة أقل من 1 لكل 100 000 نسمة ينظر إلى الإجراءات بأنها مأمونة safe. وعندما تحدث كارثة في مثل هذه الحالات، فمن الصعوبة بمكان أن يقبل الأفراد بأنهم قبلوا بروّية مثل هذا الاختطار؛ ينتابهم شعور مثل "ينبغي ألاّ يكون هذا قد حدث لي" وقد يسعون في ضائقتهم distress هذه إلى إلقاء اللوم على الآخرين، ولو بغياب الخطأ أو الإهمال، وإنما سوء حظ فحسب (انظر التحذيرات Warning).

تُقارِب منافع المواد الكيميائية المستخدمة في تلوين الغذاء حدّاً يمكن إهماله، وعلى الرغم من أن بعضها معروف كسبب للأرجيّة allergy عند الإنسان. ولكن مجتمعنا يسمح

[8] يستعمل المصطلَح *اختطار أصغري minimal risk* في كثير من الأحيان ليعنـي أن الاختطار معادل تقريباً لما يجري في حياتنا اليومية الاعتيادية؛ يتضمّن هذا الاختطار السفر في وسائل النقل العمومية، ولكن ليس بركوب الدراجة البخارية ذات العجلتين في طريق معدّة للنقل السريع.

باستعمالها حتـــى الآن.

ثمّة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة لأجل المرض هي نفسها السبب في (التفاعلات الضائرة adverse reactions)، والـــموت، وحدوثِ عجزٍ دائمٍ، وعِلَلٌ قابلـــة للشفاء recoverable وإزعاج ضئيل، بدرجة هامة إحصائياً، ولقد عُزِيَت مثلاً في إحدى الدراسات (الولايات المتحدة الأمريكية USA) 3% من زيارات جناح الإسعاف إلى تفاعلات دوائية ضائرة.

ثلاث درجات رئيسية من الاختطار

Three major grades of risk

وهي *غير المقبولة*، *والمقبولة*، *والمهملَة* وقد تكون القرارات عند وجود مرض مهدِّد للحياة life-threatening على الرغم من أنّ المعلومات الكافية عن المرض والدواء، قرارات مؤلمة، وتُمَثِّل مُشكلات واضحة نسبياً. ولكن لا يمكن تحمّل حدوث الاختطار عندما يكون اختطار المرض بعيداً، مثلاً، فرط الضغط الخفيف mild hypertension، أو عندما تستعمل الأدوية لمجرد زيادة الشعور بالارتياح comfort أو لتثبيط الأعراض، وكذلك عند استعمال الدواء لمجرد الملائمة convenience أكثر من الحاجة need، حيث تكون مسائل تقبُّل الاختطار أقلّ وضوحاً.

ما ينبغي مراعاة الاختطارات من دون الرجوع إلى المنافع وما ينبغي كذلك مراعاة المنافع من دون الرجوع إلى الاختطارات.

تُعَدّ الاختطارات من بين حقائق الحياة. ونحن نتقبل الاختطار في أي شيء نفعله أو نحجم عن فعله. تكون بعض الاختطارات واضحة، وبعضها غير متوقّع ونَكتُم بعضها الآخر عن أنفسنا. ولكننا نقبل باحتمالات الخطر عموماً، سواء أقبلنا بذلك أم لم نقبل وبوعي منّا أم من دون وعي[9].

يؤخذ الاختطار بالحسبان متـــى أعطي الدواء

Whenever a drug is given a risk is taken

يُعد الاختطار من صنع خواص الدواء، ومن صنع الوَصّاف prescriber والمريض والبيئة؛ غالباً ما يكون صغيراً بحيث تكون ضرورة الاهتمام به ثانوية، ولكن كثيراً ما يكون الاختطار جوهرياً فيجب على الطبيب أن يزن أرجحية ما يكسبه المريض مقابل أرجحية ما يفقده. وعادةً ما تكون المعطيات غير كافية للوصول إلى قرار حكيم، لكن يجب اتخاذ القرار، وهذه إحدى أعظم الصعوبات في الممارسة السريرية. ولا يُقَدَّر أثر ذلك على أوضاع الأطباء عادةً من قِبَل من لا يكونون في هذا الموقف أبداً. تقع حماية المرضى على عاتق الأطباء العارفين بالدواء والمرض، ولديهم الخبرة بهما، مضافاً لها المعرفة حول المريض.

يستمر استعمال الأدوية القادرة على القتل أو إحداث عجز في جرعات ضمن المجال العلاجي عندما يقتضي الأمر الموازنة الإجمالية ما بين المنفعة والاختطار. وقد يصعُب جداً على المريض الذي يعانـــي من تفاعل ضائر وخيم ونادر تَفَهُّم هذا الحكم وتَقَبُّله (انظر لاحقاً).

نحتاج بالنهاية في بعض الأمراض المزمنة إلى أدوية كابتة suppressive قد لا تكون نافعة للمريض في مراحل مرضه الباكرة. فعلى سبيل المثال، قد يجعَل المَرض ضَحايا الباركنسونية الباكرة أو فرط ضغط الدم غير متلائمين inconvenienced بعض الشيء أو ضمن المخاطر hazarded، ومازال الاستعمال المبتسر للأدوية حتـــى الآن يمتلك القيمة نفسها من حيث التأثيرات الجانبية بحيث يفضِّل المرضى حالة عدم المعالجة؛ ويعتمد ما يتحمّله المرضى، على شخصيتهم، وموقفهم تجاه مرضهم، ومهنتهم، وطَرْز mode حياتهم وشكل العلاقة مع طبيبهم (انظر الامتثال والمطاوعة Compliance).

الرؤية العمومية للأدوية والوصّافين

PUBLIC VIEW OF DRUGS AND PRESCRIBERS

تتركّب الرؤية العمومية المعاصرة تجاه الأدوية الحديثة التـــي تروج لها وسائل الإعلام mass media ببراعة، من توقّع مُبْهَم للمعجزة الشفائية، لهذه الأدوية، فعندما يجري أي شيء على نحو خاطئ يتمَ التشفّي بالإساءة للآخرين. ولا يُعقَل أيضاً أن نتوقّع أن يثق جميع الجماهير بالمهن الطبية (بالتعاون مع الصناعة الصيدلانية) إلى المدى الذي يترك جميع الأمور الدوائية

---

[9] Pochin E E1976 British Medical Bulletin, 31: 184.

لهذه المهن.

يرغب الجمهور العام بالمنافع من دون مخاطر ومن دون أن يبدِّل أساليبه غير الصحية في الحياة؛ وهو وضع غير رشيد البتة. ولكن من السهل تفهُّم شعور الشخص الذي يدخل المادة الكيميائية في جسمه بقصد التفريج عن معاناته، وأن نفهم شعوره بالغضب العميق عند نشوء الضرر كنتيجة، سواء أأقنع نفسه بذلك أم لا.

وتتزايد التوقعات منذ زمن، ونحن الآن في بداية القرن الواحد والعشرين الذي يتجلّى بإنجاز التكنولوجيا في كل ما يحيط بنا، ويتزايد على ما يبدو التوقّع الساذَج بأن تكون السعادة جزءاً من هذه المضمومة التكنولوجية، على نحو غير معقول.

يدرك المرضى وجود اختيار قابل للتبرير، حول معايير الوصفة الطبية، ويقع الأطباء بمواجهة هذا الأمر؛ إضافة إلى تبرير الانتقاد تجاه الممارسات الترويجية للصناعة الصيدلانية الدولية، الهجومية والمغامرة، والغنية بالمكاسب.

ثمّة جوانب واضحة يكون بعض الفعل الدوائي ممكناً فيها:

- *تحسين وَصْف الدواء* بوساطة الأطباء، الذي يتضمن التواصل الأفضل مع المرضى، أي يجب على الأطباء أن يتعلموا ويشعروا أن إدخال الكيماويات الغريبة في أجسام مرضاهم هو شأن خطير، ويبدو أن معظم الأطباء لا يشعرون بذلك في الوقت الحاضر[10].
- إدخال *مخططات التعويض بدون خطأ* من أجل الإصابة الدوائية الخطيرة (تمتلك بعض الدول هذه المخططات مسبقاً).
- *المناقشة* العمومية المستنيرة للقضايا بين المهن الطبية، ومطوِّري الصناعة الدوائية، والسياسيين وغيرهم من "أصحاب الرأي" في المجتمع، والمرضى (العموم).
- *تقييد* الترويج *للصناعة الصيدلانية* الذي يتضمن المراقبة الذاتية من قِبَل الصناعة والأطباء معاً على شكل علاقة وثيقة ضرورية بينهما، والتــي يميل الجمهور العام للنظر إليها كمؤامرة، ولاسيّما عندما تصل الهبات والمكافآت الممنوحة للأطباء إلى الأخبار.

وعندما لا يكون تقييد هذين الطرفين وشيكاً أو أنه غير كائن البتة فيجب توقع أن يمارس السياسيون المزيد من السيطرة عليهما استجابة لمطالب الجمهور. وينبغي على الأطباء أن يصفوا الدواء على نحو أفضل إذا ما أرادوا عدم تقييد وصفهم للدواء.

أخطاء المداواة Medication errors

يُعتقد بأن الأخطاء الطبية تقتل سنوياً حوالي 98000 – 44000 أمريكياً (أي يفوق ما يموت بسبب حوادث الدراجات البخارية) وتصيب 1000000[11]. تُظهر البيّنة من الولايات المتحدة الأمريكية وأوستراليا أن سبب إصابة ما يقارب نصف المرضى الداخليين هو سوء التدبير العلاجي mismanagement الناتج عن الجراحة، أمّا الحوادث العلاجية (المؤسفة) therapeutic mishaps وأخطاء التشخيص فهي الأشيع بعد ذلك. أمّا في إحدى المسوحات عن الأحداث الدوائية الضائرة، فكان 1% منها قاتلاً، و12% مهدداً للحياة، و30% خطيراً و57% هامّاً[12]. وكان يمكن التوقي من حوالي نصف الأحداث المهددة للحياة والخطيرة. وتبيَّن أن أخطاء الوصف الدوائي كانت مسؤولة عن نصف هذه الأحداث الضائرة، وإعطاء الأدوية عن ربعها. ولا يمكن تجنُّب نسبة الهفوات التــي أدَّت إلى المقاضاة، حيث كان حوالي 20 – 25% من

---

[10] إن الأطباء الذين يسعون إلى تبرئة أنفسهم بسبب أخطائهم الخطيرة في وصف الدواء، وحتــى المميتة من خلال التذرع بالصعوبات الآتية من سيل المعلومات هذه الأيام، يلقون اللوم على ضغوط عملهم وسوف يفقدون التعاطف، حتــى يقال لهم "إذا لم تستطيعوا تحمل الحرّ فاخرجوا من المطبخ" (قول مأثور منسوب إلى رئيس الولايات المتحدة Harry S.Truman في الأعوام 1948 – 1952، إذ خصّ به قائد جيش الولايات المتحدة الأمريكية US Army General Harry Vaughn). يقف الصيادلة والممرضات مستعدين طوعاً للتفريج عن الأطباء من عبء وصف الأدوية).

[11] Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (eds) for the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine 2000 To err is human: building a safer heals system. Washington: National Academy Press.

[12] Bates DW et al: 1995 incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Journal of the American Medical Association 274:29 – 34 معدل وقوع الأحداث الدوائية الضائرة والأحداث الدوائية الضائرة الكامنة.

الشكاوى في المملكة المتحدة UK التـــي قبلت من هيئات الدفاع الطبـــي موجهة ضد ممارسين عاميّن بسبب الأخطاء العلاجية.

الانتقادات حول الأدوية الحديثة
CRITICISMS OF MODERN DRUGS

جذب النقاد المتطرفون انتباه الجمهور إلى وجهة نظرهم بأنّ المعالجة بالأدوية الحديثة تضرّ أكثر مما تفيد؛ سلّمَ نقاد آخرون ببعض المنافع لهذه الأدوية الحديثة لكنهم اعتبروا ذلك هامشياً من الناحية الطبية. تستند هذه الآراء على حقيقة لا شك فيها، هي أن النـــزعات المُحَبَّبة في كثير من الأمراض تفوَّقَت على النـــزعة إلى إدخال أدوية جديدة، وكان السبب في ذلك التبدّلات الاقتصادية والبيئية، والإصحاح sanitation والتغذية والإسكان. وتستند أيضاً على المطالبة بأن الأدوية لم تُبَدّل من *مأمول الحياة* أو *معدل الوفيات martality* (كما هو مقاس بوساطة الإحصاءات الوطنية لمعدل الوفيات) بل استطاعت الأدوية أن تسبب العلّة illness (التفاعلات الضائرة).

عندما يُقاس شيء ما فيجب اختيار المعايير الصحيحة. فأشكال معدلات الوفيات الإجمالية قاصرة إلى حد كبير، وعادةً ما يكون قياس تأثيرات الأدوية ذات المنافع الكبيرة على جودة الحياة أكثر من كميتها قياساً بعيد الصلة عن هذه التأثيرات.

مثالان عن القياسات غير الملائمة يفيان بالغرض:

1. لا يمكن الجدل بأنه كان للتبدلات البيئية تأثيرات نافعة للصحة في العديد من العداوى infections، أكبر مما هو لمضادات المكروبات المدخلة من بعدها. ولكن لا يعنـــي هذا أن التحسينات البيئية تكفي وحدها في الحرب ضد العداوى. عندما تُقارَن العِلَل illnesses ما قبل إعطاء مضادات المكروبات وبعدها، فإن هذا لا يُقارن بذاك. فقد أنجزَت التبدّلات البيئية نتائجها عندما كان معدّل الوفيات بسبب العداوى عالياً، ولم تكن مضادات المكروبات موجودة؛ ولقد أُدخلت مضادات المكروبات في ما بعد على خلفية معدل الوفيات المنخفض والتبدل البيئي؛ وتفصل عقود بين هذين الجزئين من المقارنة، وقد تبدَّلَ المشاهدون observers، والمعايير التشخيصية والمعطيات المسجلة في أثناء هذه الفترة الطويلة. فمن البيِّن أن تعيين قيمة مضادات المكروبات ليست ببساطة مسألة النظر إلى معدّلات الوفيات.

2. حوالي 1% من سكان المملكة المتحدة UK هم مصابون بالسُّكَّري diabetes mellitus وحوالي 1% من شهادات الوفاة سببها الداء السكري diabetes. وهذا غير مدهش لأن الجميع سيموتون. فالأنسولين ليس بشافٍ[13] لهذا المرض المزمن، وثمّة تصريح في كتاب طبـــي معياري للعام 1907 بأن الداء السكري ذي البدء اليفعي juvenile-onset diabetes مرض وخيم في جميع حالاته، وتعد حياة المصابين به قابلة للتأمين من قبل جميع شركات الضمان: "تبدو الحياة معلّقة بخيط عادةً ما يُقطع بحادث تافه جداً". تقبَل شركات التأمين تأمينَ حياةِ اليافعين المصابين بالسكر بقسط مالي متواضع أو من دونه، وهو قسط التأمين للشخص الأكبر سناً بحوالي 5 – 10 سنوات. كان معدل البقيا لأكثر من 3 سنوات[14] بعد التشخيص قليلاً جداً قبل أن تتاح المعالجة المعاوضة للأنسولين insulin replacement therapy؛ وكان المرضى يموتون بسبب فقدان الأنسولين. ومن غير المبرّر الجزم أن المعالجة عديمة الجدوى لمجرد التنويه إلى شهادات الوفاة التـــي لم تهبط (سواء أكان السبب رئيسياً أو مساهماً) إذ تبدَّلت المعايير ذات الصلة بالسكري ذي البدء اليفعي من حيث العمر الذي يموت فيه المصابون وكذلك من حيث جودة الحياة ما بين التشخيص والموت، وقد يتبدّل هذان الأمران كثيراً.

---

[13] يزيل العلاج الشافي المرض ويمكن سحبه عندما يتحقق الشفاء.

[14] كتب الأستاذ العظيم Sir William Osler وهو أستاذ الطب في بنسلفانيا، McGill, Johns Hopkins and Oxford Universities، عام 1918 أي قبل ثلاث سنوات من اكتشاف الأنسولين: حتـــى لو أعطيَت المعالجة الأفضل. "يواجه الأفيون Opium بمفرده اختبار المعاناة كعلاج قادر على الحد من تقدّم المرَض".

الإصابة المحدثة بالدواء (راجع أيضاً الفصل 8)[15]

DRUG - INDUCED INJURY

تثير مسؤولية الإصابة المحدثة بالدواء مسائل هامة تؤثر على الممارسة الطبية وعلى تطوير الأدوية الجديدة التـــي نحتاج إليها، وتثير كذلك قضيّة قانونية واجتماعية ولقد تعوّد الناس في مصر على إبرام اتفاقية أكثر إنصافاً: إذ يَقْبَل الطبيب بالمريض في الأيام الثلاثة الأولى على مسؤولية المريض الشخصية وعندما تنقضي الأيام الثلاثة تقع المخاطر والمجازفات على عاتِق الطبيب.

لكن الأطباء محظوظون: فالشمس تسطع على نجاحاتهم والأرض تخفي خطاياهم وفشلهم[16].

المسؤولية القانونية عن الإهمال، والمسؤولية المحددة عن عدم وجود العيب

Negligence and strict and no fault liability

توفّر جميع الأجهزة القانونية المدنية تعويضاً يُدفَع للمُصاب نتيجة لاستعمال أي مُنْتج مُعاب بسبب الإهمال negligence (الخطأ fault: الفشل في ممارسة العناية المعقولة)[17]. ولكن يتنامى الرأي بأن تعويض الإصابة الشخصية الخطيرة، يفوق المبالغ التـــي توفّرها نُظُمُ التأمين الاجتماعي العامة، وينبغي أن تكون أوتوماتيكية وغير معتمدة على الخطأ وبرهان الخطأ في المنتج، أي ينبغي وجود "مسؤولية قانونية بغضِّ النظر عن الخطأ" أو "المسؤولية المحددة أو المسؤولية عن عدم وجود العيب[18]". ويحتاج الضحايا بعد كل هذا إلى المساعدة والتعويض بغضّ النظر عن سبب الإصابة سواءً استحقَّ المُنتِج، أو الوصّاف في حالة الأدوية اللّوم أم لم يستحقه. إن السؤال لماذا ينبغي أن يعتمد الشخص الذي يعانـــي من إصابة بسبب حادث بيولوجي مرضي على مدفوعات التأمين الاجتماعي، في حين تستحق الإصابة المماثلة بفعل الدواء (في غياب الخطأ) تعويضاً إضافياً خاصاً، وهو سؤال لم يتلق إجابة مقنعة سوى أن هذا ما يريده المجتمع.

تُراجع كثير من الدول الآن قوانينها حول المسؤولية القانونية عن الإصابة الشخصية الناجمة عن المنتجات الصناعية، وتَسُنُّ تشريعات حماية المستهلك التـــي تتضمن الأدوية، التـــي تُمَثِّل صِنْف المنتَج الذي كان عليه الضغط الأكبر للتعويض الموثوق في حالات الإصابة[19].

وتتضمن القضايا الجوهرية لهذا الموضوع:

- *القدرة على إحداث الضرر*: المتأصّلة في الأدوية بما يضعها بمعزل عن المنتجات الصناعية الأخرى؛ وعادةً ما يحدث الضرر في غياب الخطأ أو العيب fault.
- *المأمونية*: أي درجة المأمونية التـــي يكون الشخص مُخَوَّلاً لتوقعها، والآثار الضائرة التـــي ينبغي قبولها دون شكوى، وعادةً ما يتوجب اعتبارها قضية رأي، وتتبايَن مع المرض المُعَالج، مثل السرطان أو الأرق insomnia.
- *تسبُّب الضرر*: أي البرهان على أن الدواء قد سبَّب إصابة حقيقية، وعادةً ما يستحيل ذلك، ولا سيّما مع تزايد وقوع المرض على نحو طبيعي.
- *الإهمال المساهِم في الضرر*: يجب إنقاص التعويض للمدخنين والسكّيرين، حيث توجد بيِّنة بأن أدوية اللذة pleasure هذه تزيد مسؤولية الأدوية العلاجية عن التفاعلات الضائرة.
- *مفهوم العيب*، أي ما إذا كان في الدواء أم في الوصّاف، هل

---

[15] إن هذه المناقشة هي حول الأدوية المصنَّعة جيداً والتـــي تلبـــي المعايير المناسبة، مثلاً، معايير النقاوة، والثبات، استناداً إلى الهيئات التنظيمية أو الدساتير الدوائية. يُحبَّذ معاملة العيب التصنيعي بطريقة لا تفترق عن الأخطاء التصنيعية للمنتجات الأخرى.

[16] ميشيل Michael de Montaigne, 1533 – 92 كاتب مقالات فرنسي.

[17] يجب على المدعي (الشخص الذي يعتقد أنه/أنها أصيب) الساعي إلى الحصول على التعويض من المُدافِع (عن طريق قانون الإهمال) أن يبرهن على ثلاثة أشياء: 1. إدانة المُدافِع في واجب الرعاية تجاه المدّعي. 2. فَشَل المدافع في ممارسة العناية المعقولة. 3. معاناة المدّعي من إصابة فعلية بالنتيجة.

[18] وُجِدَ التمييز التالي في المناقشات حول المسؤولية القانونية للمنتَج. المسؤولية المحددة: تُوفُّر التعويض من المُنتِج/المُصنِّع. والمسؤولية عن عدم وجود العيب: حيث يُوَفَّر التعويض من الصندوق المالي المركزي.

[19] Royal Commission on Civil Liability and Compensation for Personal Injury 1978 HMSO, London: Cmnd 7054. المفوضية الملكية للمسؤولية القانونية المدنية والتعويض عن الإصابة الشخصية. مع أن هذه المفوضية تراعى التعويض عن الوفاة والإصابة الشخصية لأي شخص بسبب الصناعة، والتزوّد بالمنتجات واستعمالها، أي جميع البضائع طبيعية كانت أم مصنوعة، وتتضمن الأدوية وحتـــى الدم البشري والأعضاء البشرية، فإنها لم تذكر شيئاً عن التبغ والكحول.

يمكن أن يقال حقيقةً بأن المريض هو المصاب بالعيب، بحيث يتحمّل المسؤولية، فهذا الموضوع معقد جداً وهو مفهوم لافت للنظر عند تطبيقه في الطب.

لم يُنَفَّذ حتى الآن المخطط الذي يلبي جميع الصعوبات الرئيسية، وهذا ليس بسبب قلة الأفكار الموجودة حتى الآن، بل لأن الموضوع صعب جداً.

مبادئ مخطط التعويض العملي للإصابة بسبب الأدوية

- *الأدوية الجديدة غير المرخصة الخاضعة للتجارب السريرية على عدد صغير من الأشخاص* (المتطوعين السليمين والمرضى): ينبغي على المُطَوِّر developer أن يكون مسؤولاً محدّداً عن جميع الآثار الضائرة.
- *الأدوية الجديدة غير المرخصة الخاضعة لتجارب مكثّفة على مرضى يتوقعون منفعة معقولة*: ينبغي على المُنْتِج أن يكون مسؤولاً محدداً عن أي أثر وخيم.
- *الأدوية الجديدة بعد الترخيص بوساطة هيئة رسمية*: يُشارك المجتمع الذي توقّع المنفعة من هذه الأدوية بالمسؤولية عن الإصابة الخطيرة.
- *الأدوية المعيارية المستخدمة في المداواة اليومية*:

1. ينبغي وجود مخطط سليم، معمول به أو مصدّق من الحكومة، ويملك سلطة قضائية لإقرار الحالات سريعاً وتنفيذ الأحكام القضائية. ويفضل أن تمتلك هذه الهيئة سلطة على تعويض نفسها من الآخرين – أي المُصنِّع، والمورّد supplier، والوصّاف أينما كان ذلك مناسباً. (يفضّل أن يكون التمويل الأساسي من الضرائب على جميع مصنّعي المنتجات الطبيّة).

ويجب أن لا ينتظر الإعطاء بموجب الحكم القضائي، وإجراءات المحاكم الطويلة والمخاصمات المغيظة والباهظة التكاليف.

2. يُفضّل تعويض المرضى في حال:
   – كان التسبيب مبرهناً على "ميزان الاحتمال[20]".
   – إذا كانت الإصابة خطيرة.
   – إذا كان الحدث نادراً ومنعزلاً بحيث لا يمكن أخذه بالحسبان أثناء اتخاذ قرار المعالجة.

[20] هذا معيار القانون المدني (المملكة المتحدة UK)، ويفوق إلى حد ما "الشكل المعقول"، الذي يعد معياراً للقانون الجنائي.

الطب المُتَمِّم والطب الشعبي

COMPLEMENTARY AND TRADITIONAL MEDICINE

من المناسب هنا مناقشة استعمال الدواء في النُّظُم الطبيّة المتمِّمة، لأن ممارسي الطب المتمِّم[21] والطب الشعبي ينتقدون بشدة الأدوية الحديثة، ويستخدمون الأدوية بما يتفق مع معتقداتهم الذاتية والخاصة.

إن ما أدى على نحو طبيعي إلى إنعاش الاهتمام بالبدائل المغرية والواعدة بالنجاعة والمأمونية الكاملة هو خيبة الأمل العمومية من عدم استطاعة الدواء العلمي ضمان السعادة وإزالة حالات العجز المرضية التنكسية نهائياً لدى أناس يعيشون عمراً طويلاً مع مثل هذه الحالات، إضافة إلى حقيقة أن الأدوية المستخدمة حديثاً يمكنها التسبب بالضرر الخطير. وتتراوح البدائل من إنعاش الطب الشعبي traditional إلى تبني التطبيب الاعتباطي الأحدث cults[22].

[21] يبدو أن مصْطلح مُتَمِّم يجعله أقل طموحاً من الطب البديل alternative، وهذا مُفَضَّل. أما التعريف الذي تبناه Cochrane Collaboration فهو: يُعد الطب المتمِّم والبديل ميداناً واسعاً من الموارد الشافية healing الملازمة لجميع النظم الصحية، والممارسات ونظرياتها ومعتقداتها الملازمة لها، غير تلك الداخلة في نظام صحي سائد سياسياً في مجتمع خاص أو حضارة تاريخية محددة. ويتضمن الطب المتمم والبديل جميع تلك الممارسات والأفكار المعرَّفة ذاتياً بوساطة مستخدميها على أنها واقية أو معالجة المرض أو معزِّزة للصحة والكينونة الجيدة. ولا تُعَدّ الحدود حادةً دائماً أو ثابتة ضمن الطب المتمم والبديل أو ما بين ميدان الطب المتمم والبديل وميدان النظام الصحي السائد.

[22] التطبيب الاعتباطي cult هو الممارسة التي تتبع مُسَلَّمَة dogma، أو معتقداً أو مبدأً معتمداً على نظريات أو اعتقادات معلنة واستبعاد التجربة العلمية (تعريف الجمعية الطبية الأمريكية American Medical Association). لقد تبدَّل الطب العلمي بما ينسجم مع البينة المستحصل عليها بالإنجاز العلمي الذي يطبق الدقة الفكرية والتحقيقية enquiry ضمن الإمكانات البشرية. بينما يختلف حال التطبيب الاعتباطي عن هذا، وتتميز مطاليبه بغياب التقييم الفكري الصارم rigorous وعدم قابلية معتقداته للتبدّل. وتحضّ وفرة التطبيب الاعتباطي على السؤال، لماذا هذه الوفرة، فإذا كان لكل طبيب اعتباطي نجاعته المطلوبة وفق أسسه هو، فلن يُكتَسحَ الطب التقليدي conventional والاعتباطي بعيداً. يستخدم بعض الممارسين الطب التقليدي وعندما يفشلون يلتفتون إلى ممارسات التطبيب الاعتباطي. ولا يمكن الاستخفاف بمثل تلك الممارسات المتمّمة عندما تبعث على

تنتمي الفرضية إلى العلم عندما نستطيع القول ما نوع الحدَث المقبول كدَحض لهذه الفرضية (ويكون هذا سهلاً في المداواة). فالافتراض (أو النظرية) الذي لا يتعارض مع أي حدَث محتمل أو يمكن تصويره (بيِّنة) يكون خارج العلم، وينطبق هذا عموماً على التطبيب الاعتباطي: حيث يُفَسَّر كل شيء في مصطلحات نظرية التطبيب الاعتباطي؛ ولا يمكن تبرير إمكانية كون أسس التطبيب الاعتباطي خطأً لو جزئياً. يبدو هذا هو الحال مع التطبيب الاعتباطي، وتضُم الفرويدية Freudianism، وبعض الأديان كونها خارج العِلْم (بعد Karl Popper). يعدّ الاستعداد لاتباع ما تؤدي إليه البيّنة ملمحاً مميّزاً للطب العلمي التقليدي.

لا يعنـــي الأسلوب العلمي معالجة المريض كمجرّد ماكنة بيوكيميائية. فلا يعنـــي إقصاء الأبعاد الروحية، والنفسية والاجتماعية للكينونات البشرية. لكنه يعنـــي معالجة هذه الأبعاد بأسلوب رشيد.

تتطور المداواة **الطبية الشعبية Traditional** أو الواطنة indigenous في جميع المجتمعات منذ ما قبل التاريخ. وتتضمن مقداراً كبيراً من الممارسات التـــي تتفاوت من كونها عديمة القيمة إلى الأدوية الفعّالة جداً مثل الديجيتال digital (إنكلترا)، والكينين quinine (أمريكا الجنوبية)، والريزيربين reserpine (الهند). فمهمة العلم إيجاد الجواهر الفعالة gems ورمي النفايات dross[23]، وفي الوقت نفسه ترك المناظر الاجتماعية ذات القيمة الاجتماعية الداعمة في الطب الشعبـــي على ما هي عليه.

إن **الملامح Features** *الشائعة للتطبيب الاعتباطي* المتمم هي غياب التفكير العلمي، والتقبُّل الساذج للفرضيات، والتقبُّل اللانقدي للتسبيب causation، مثل التعويل على الحكاية، فبافتراض أن الشفاء أعقب معالجة ما فإن هذه المعالجة هي سبب هذا الشفاء، كما يولي التطبيب الاعتباطي انتباهاً كبيراً لمشاعر المرضى الشخصية. ويُعَدّ افتقاد فهم طريقة إمكان قياس التأثيرات العلاجية ملمحاً بارزاً أيضاً. ومن المفيد وضع *الاعتقادات الخاطئة* لمُمارسي التطبيب الاعتباطي المتمِّمْ في قائمة:

- تُعَدّ الأدوية التخليقية الحديثة سامة، بينما تكون المنتجات المأخوذة من الطبيعة غير سامة[24].
- تمتلك الأدوية الشعبية (قبل العلمية) وهماً خاصاً.
- لا يعترف الطب العلمي بأي أشكال للتقييم سوى التجارب الدقيقة المعشاة ذات الشواهد.

الارتياح، ولكن يجب تعريف دورها ومصدوقيتها على نحو واضح، فلا يستطيع أي مجتمع الأخذ بهذه الطبابة الاعتباطية وفقاً للتقيم الذاتـــي لها، بل يجب اختبارها على الأقل بما يرضي المتطلبات العلاجية من الدواء الجديد.

[23] يُراعى الطب الشعبـــي على نحو خاص في بلدان لا يتيسَّر فيها الطب العلمي لعدد كبير جداً من السكان لأسباب اقتصادية، فتخريب الطب الشعبـــي سيترك الناس غير سعداء وسيترك المرضى من دون أي شيء. لذلك تدعم الحكومات الطب الشعبـــي باستمرار وتُنشئ في الوقت ذاته تقييمات سريرية علمية لعدد ضخم من النباتات وغيرها من الأشياء المستخدمة، التـــي تحتوي مواداً فعالة بيولوجياً. ولذلك تدعم منظمة الصحة العالمية هذه البرامج أيضاً.

[24] تسبب أعشاب الشاي الذي يحتوي قلوانيّات البيروليديزين pyrrolidizine alkaloids (زهرة الشيخ *Senecio*، والنطّش *Crotalaria* وعابد الشمس *Heliotropium*) مرض انسداد الوريد الكبدي hepatic veno-occlusive disease ويعدّ السمفوطن *Comfrey (symphitum)* مشابهاً ولكنه يسبب أيضاً أورام الخلايا الكبدية hepatocellular tumours والأورام الوعائية haemangiomas. ويعدّ الساسًا فراس Sassafras (طارد الأرياح carminative، ومضاد الروماتيزم) ساماً للكبد hepatotoxic. ويحتوي الدبق Mistletoe (Viscus) قلوانيات سامة للخلايا cytotoxic. كما يحتوى الجنسينغ Ginseng مواداً إستروجينية سبَّبت تثدي الرجال gynaecomastia: وقد يبدي مستخدمو الجنسينغ لفترة طويلة متلازمة إساءة استعمال الجنسينغ ginseng abuse syndrome التـــي تتضمن استثارة الجهاز العصبـــي المركزي CNS؛ يمكن أن يحدث نقص ضغط الدم الشريانـــي arterial hypotension ويملك *العرقسوس* Liquorice (*Glycyrrhiza*) فعل القشرانيات المعدنية mineralcorticoid. ولقد صَنَع أحد هواة التغذية الصحية شاياً لنفسه من نبات غير معروف لديه في حديقته: كان هذا النبات الديجيتال foxglove لسوء الحظ (*الديجيتال الأرجوانـــي Digitalis purpurea*). فاعتلت صحته جداً، لكنه شفي لحسن الحظ. تتضمّن الأدوية الطبيعية السامة الأخرى، زنبق الوادي (*Convallaria*) وكستنة الهند (*Aesculus*) horse chestnut. يعد العشّاب الطبـــي خاطئاً في تمسكه بالمرجعية التاريخية البالية وعدم تقديمة لأدويته بمصطلحات المعرفة في هذه الأيام، كما يعد الطبيب التقليدي على خطأً في نـــزعته إلى الشك الساحر بما يتعلق بأي منهج دراسي أو سلوكي عدا منهجه الذاتـــي هو (Penn R G 1983 Adverse Drug Reaction Bulletin no:102).

- إنّ جمع المعطيات عن المُخرَجات العلاجية والفشل والنجاح وتحليلها منهجياً، يعدُّ غير أساسي.
- يستند الطب العلمي على تقبُّل المُسَلَّمات الصلبة والراسخة.
- إذا ما تحسَّن المريض بسبب معالجته بما ينسجم مع معتقدات معينة، فهذا يوفِّر بيِّنة عن صحة هذه المعتقدات (*مغالطة منطقية* وهيمة *the post hoc ergo propter*[25] *hoc* fallacy).

وغالباً ما تنص أُسس الطب الشعبـــي والمتمم باستحالة التجارب المقارنة ذات الشاهد على أدويتهم مقابل الأدوية التقليدية، لأن تصاميم التعمية المزدوجة العشوائية ذات الشاهد غير ملائمة لهم ولاسيّما لأنها لا تُسَلِّم بالأسلوب الفردي المُميَّز للطب المتمِّم. بينما تستطيع تصاميم التجارب العلاجية الحديثة التماشي مع الطب المتمّم. ويبقى المتطرفون يجادلون بأنهم يفهمون الطريقة العلمية ويرفضونها لكونها باطلة بالنسبة لما يعلمونه ويعتقدون به، أي إنَّ معتقداتهم لا تقبل الدحض من حيث المبدأ. ويُؤيِّد هذا الوضع بالسحر magic والمعتقد بحيث يعدُّ إخضاعه للإيمان لأي سبب كان وهماً virtue.

يتهم **الطب المتمِّم Complementary medicine** الطب التقليدي بصفة خاصة بإهماله المرضى على نحو خطير ككينونات بشرية متكاملة (الجسم، والعقل والروح) ومعالجتهم كَمكنات. وقد لا يشعر ممارسو الطب التقليدي بسهولة بماهية الصحة المتكاملة تلك، إذ إن التقدم في تخصّصات بعض الأطباء ضلَّلهم بالنجاحات الضخمة في العلوم الطبية والتكنولوجيا فأصبحوا مسؤولين عن النظر إلى مرضاهم بطريقة ضيِّقة جداً، بينما المطلوب هو الأسلوب الأوسع بكثير. وإن مثل هذا الأسلوب يُنجز إرضاءً خاصاً في الحالات النفسية والنفسية الجسدية psychosomatic بينما لا يزال الأطباء التقليديون في عجلة من أمرهم وهم مهيئون جداً للاعتقاد بأن الوصفة الدوائية تُلبـــي حاجات جميع المرضى.

لا يتنافسَ الطب المتمِّم مع الاتجاه السائد الناجح للطب العلمي. فلدى مستخدمي الطب المتمم حالات مزمنة شائعة وقد جَرَّبوا الطب التقليدي ولكنهم وجدوا أنه لا يقدّم حلاً مقبولاً، أو يسبِّب آثاراً ضائرة. ولقد تبيَّن من مَسْح أجري في المملكة المتحدة أن 20% من سكانها قد استشاروا ممارساً للطب المتمم في العام الماضي (تتعدى الحالة في ألمانيا 60%)[26]. ويزداد كثيراً مستخدموا الطب المتمِّم بين المصابين بحالات مزمنة ناكسة relapsing كالسرطان cancer، والتصلب المتعدّد multiple sclerosis، وعدوى فيروس العَوَز المناعي البشري HIV، والصُداف psoriasis والأمراض الروماتيزمية rheuma-tological diseases. وسوف يفي ما سيأتـــي في إعطاء الصفة المميِّزة للمعالجة المثلية homoeopathy. وهي الطب الاعتباطي المتمِّم المبدئي الذي يكتنف استعمال الأدوية، ونوعاً من الانتقاد الذي يثير الجدل.

المعالجة المِثْلِيَة Homoeopathy

تعدّ المعالجة المثلية[27] نظاماً طبياً أوجده صامويل هانيمان Samuel Hahneman (وهو طبيب ألمانـــي: 1755 – 1843). وقدَّمه في مجموعة مبادئ رشيدة في الشفاء[28]. وقد وصف هانيمان موقفه:

> بعد اكتشافي للضعف والأخطاء لدى أساتذتـــي وكتبـــي غرقت في حالة من السخط الحزين، كادت أن تجعلنـــي أشمئز من دراستـــي للطب. ووصلت إلى حدّ الاستنتاج أن جميع المبادئ كانت عبثاً وغير قابلة للتحسين، واستسلمت إلى التفكير التأمُّلي، وقرَّرْتُ أن لا أوقف سيل التفكير حتـــى وصلت إلى استنتاج واضح عن الموضوع[29].

"اكتشفَ" قانوناً محورياً للمعالجة المثلية (واشْتُقَّ الاسم منها)[30] بسبب اشمئزازه غير المفهوم من الطب في عصره، وبوساطة التجريب على نفسه (إذ جعلته الجرعة الضخمة من

---

[25] باللاتينية: بعد هذا، لذلك حسب هذه.

[26] Ernst E2000 The role of complementary and alternative medicine British Medical Journal 32:1113 – 1135 دور الطب المتمِّم والبديل. المجلة الطبية البريطانية.

[27] من الإغريقيه، *الشيء نفسه: homos؛ معاناة: patheia.*

[28] 1810: trans. Wheeler C E 1913: Dent, London.

[29] Hahnemann S 1805 Aesculapius in the balance. Leipsic الطب في الميزان.

[30] Clark AJ 1937 General Pharmacology. Hefter's Handbuch. Springer, Berlin.

الكينين quinine يشعر كأنه قد أصيب بنوبة ملاريا) والبحث في السجلات:

يسبب الدواء أعراضاً مشابهة للأعراض التـي يزيلها في حالة المرض. ويُحَطِّم كلّ مرض ويُشفى بإحداث مرض اصطناعي مشابه، ويعد ذلك علاجاً ملائماً ذا نـزعة للإستثارة، ويستند إلى الافتراض التالي: يمكن لمرض واحد فقط أن يوجد في الجسم في أي وقت. (وما سبق ذكره هو قانون أبدي وكامل في الطبيعة).

إضافة لما ورد آنفاً، "اكتشَفَ" تأثير الأدوية وليس الآثار الزهيدة، بوساطة التخفيف dilution (يُرَجّ على نحو صحيح موفراً التخفيف، أي، بوساطة "الرج"، إلى مدى قد لا تحتوي الجرعة الفعالة على جزيء مفرد من الدواء. وفّرَت القدرة الثلاثون (1 في 10^{60})، الموصى بها. من قِبَل هانيمان، محلولاً يتضمَّن جزيئاً واحداً من الدواء في حجم كرة ذات محيط دائري بأبعاد فلكية. يمكن لهذه الجرعة غير المتوفرة لأي دواء (ويتضمن ذلك كلوريد الصوديوم المحضَّر بهذه الطريقة) أن تكون فعالة علاجياً، ويوضحُ ذلك باعتقاد وجود طاقة روحية منتشرة من خلال الدواء بوساطة رجّ التخفيفات dilution بطريقة خاصة (الرجّ) أثناء التحضير، أو أن تخلّف الجزيئات الفاعلة وراءها بعض الأنواع من "الآثار ذات المزايا" في المذيب أو السواغ[31] excipient ويعزى غياب تأييد الشوائب الملوِّثة المتعذّر اجتنابها إلى حقيقة عدم دمجها بوساطة التخفيف المتسلسل. وتبدو إمكانية إزالة فعالية المستحضرات الصلبة formulations أيضاً، أثناء صرفِها بوساطة ماكنة أو بالعد اليدوي الجاري على نحو غير صحيح.

لذلك كتب أحد النقّاد:

يُطلَب منا وضع الصرح الضخم من البيِّنات المتعلقة بطبيعة المواد الفيزيائية وأشكال العلاقة الطبيعية بين التركيز والاستجابة للمواد الفعّالة بيولوجياً جانباً، بغرض التكيّف مع فاعلية المعالجة المثلية[32].

ولكن لا يوجد بيّنة قوية على أن اختبار الفرضية يدعم تبرير ذلك، ونحن مدعوّون، على سبيل المثال، لقبول أن كلوريد الصوديوم المخفّف فحسب ليس بعلاج، لكنه يرفَع نفسه إلى قدرة عجيبة من خلال عملية التنشيط dynami-sation بالتحضير الجيد وينبّه القدرات الدفاعية للجسم ضد المرض.

لهذا شعَر المختصون بالفارماكولوجيا أنه في غياب البيّنة الحاسمة للدراسات التجريبية، يمكن إظهار أن أدوية المعالجة المثلية تختلف بالنتيجة عن الغُفل placebo، فلا يوجد مكان لمناقشة فرضياتها. ولكن يمكن القيام بالدراسات التجريبية دون قبول أي نظرية أو تسبيب causation خاص؛ وما ينبغي الاستخفاف بنتائج الدراسات الجيدة فقط لكون النظريات المفترضة عن الفعل تبدو غير قابلة للتصديق أو غير معروفة. ولقد وجد تحليل – ميتا meta-analysis لحوالي 186 تجربة مزدوجة التعمية double-blind trials/أو تجربة مُعَشّاة ذات شواهد وذات غُفل randomized placebo-controlled trials على أدوية المعالجة المثلية، بأن 89 تجربة قد حازت المعطيات الكافية للتحليل. واستنتج المؤلفون بأن نتائج التأثيرات السريرية ترجع للغُفل تماماً، ولكنهم وجدوا أيضاً بيّنة غير كافية من هذه الدراسات، على أن المعالجة المثلية فعالة على نحو واضح لأي حالة سريرية مفردة[33].

الاستنتاج Conclusion ثمّة مسألة أساسية بين الطب التقليدي العلمي والطب الشعبـي والمتمِّم (عادةً ما تكون مغيَّبة بالجدالات المفَصَّلَة عن الممارسات الإفرادية)؛ هذه المسألة هي: *ما الذي يبنـي بَيِّنَة مقبولة*، أي ما طبيعة البيِّنة وجودها وتفسيرها والتـي تستطيع تبرير التبنـي العام لِطُرُز modes المعالجة وتَقَبُّل الفرضيات؟ في الوقت نفسه نحن نعتمد على تراكم البيِّنات من الدراسات التجريبية لتبرير تخصيص موارد البحث المستقبلي.

---

[31] يعبِّر ممارسو المعالجة المثلية على نحو متكرر عن امتعاضهم من النقاد حول التركيز الزائد على التخفيف dilution فما ينبغي أن يندهشوا بسبب المقتضيات الضخمة في مطاليبهم.

[32] Cuthbert AW 1982 Pharmaceutical Journal 15 May: 547.

[33] Linde K et al, 1997 Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 350: 834-843.

وصف الدواء، واستهلاكه واقتصادياته

Prescribing, consumption and economics

أسباب أخذ القصة الدوائية من المرضى:

- تُعَدّ الأدوية سبباً للمرض. فقد يحدث المرض بسبب السحب withdrawal المفاجئ للأدوية، كمركبات البنـــزودَيازيبين، والأدوية المضادة للصرع antiepilepsy drugs.
- يمكن للأدوية أن تحجب المرض مثل الستيرويد الكظري adrenal steroid.
- يمكن للأدوية أن تتآثر مسببةً أثراً ضاراً موجباً أو سلبياً، أي الفشل العلاجي.
- يمكن للأدوية إعطاء مفاتيح تشخيصية، كأن يسبب الأمبيسيلين والأموكسيسلين الطفحَ rash في كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis وهو أثر ضائر تشخيصي، وليس اختباراً تشخيصياً.
- يمكن للأدوية أن تسبب نتائج خاطئة في الاختبارات الكيميائية السريرية، ومثال ذلك الكوريتزول البلازمي، والكاتيكولامين البولي، والغلوكوز البولي.
- يمكن لتاريخ الدواء أن يساعد في اختيار الأدوية في المستقبل.
- يمكن للأدوية أن تترك تأثيرات ثُمالية إثر إيقاف إعطائها، ومثال ذلك، الكلوروكين chloroquine والأميودارون amiodarone.
- تتزايَد الأدوية المتوافرة للتطبيب الذاتـــي للمريض المُستَقِلّ في مجالها وأهميتها.

(أنظر أيضاً الملحق 2، الوصفة الطبية). ينبغي أن يكون وصف الدواء ملائماً[34] **appropriate**.

يعتمد وصف الدواء واختياره الملائم على فعاليته، ومأمونيته وملاءَمَته نسبة للأدوية أو المعالجات الأخرى (مثال، الجراحة أو المعالجة النفسية psychotherapy)، وتُؤخذ التكلفة بالحسبان بشرط أن تكون معايير الاختيار هذه مُرضِيَةً. وتتطلّب الملاءَمة أحياناً استعمال الأدوية الأغلى. ويمكن للمنفقين على الصحة إنجاز غايتهم في ضمان تلبية الاحتياجات السريرية للمرضى، فقط بمنح الملاءَمة أولويةً رفيعة (تقرير).

يُعَدّ وصف الدواء **غير ملائم inappropriate** نتيجةً لعدّة عوامل:

- كتابة وصفات غير ضرورية كنتيجة لسرعة التعامل مع حالة المريض. ولكن سيكون لِصرف الوقت الإضافي في الإيضاح المتأنـــي للحالة مزاياه على المدى البعيد.
- متابعة المرضى، ولاسيّما المسنّين، في نظام تجريع معالجتهم الدوائية على مدى شهور كثيرة دون المراجعة الملائمة لأدويتهم medication.
- كثيراً ما يصف الأطباء الأدوية بأسمائها التجارية brand-name أكثر من مكافئاتها الجَنيسَة generic الأرخص ثمناً، حتـــى دون وجود مزيّة علاجية واضحة. ومما يسهِم في هذا أن منتجات الأسماء التجارية عادةً ما تملك أسماءَ أقصَر وأكثر قابلية للحفظ من نظائرها الجنيسة. (تقرير) (راجع أيضاً الفصل 6).
- قصور التدريب في علم الأدوية السريري. فربما لم يكن يتوفر الكثير من الأدوية عندما كان الممارس العام في مدرسة الطب[35]. ولقد جعلَت الكمية المتزايدة جداً من المنتجات الجديدة، الممارس العام يُعَوِّل كثيراً على المواد الترويجية لشركات الأدوية، أو يواصل صرف المنتجات "المُجَرّبة والمختبَرة" الخالية من التحذير caution، المرتكزة إلى الجهل ignorance (تقرير).

---

[34] يُعَدّ نص وصف الدواء الملائم وبعض الاقتباسات (تقرير موقّع) مُعتَمَداً بقرار برلمانـــي UK Parliamentary Report The (National Health Service Drugs Budget 1994 HMSO London) حيث حَصَلَ اثنا عشر عضواً في البرلمان على البيّنة من حوالي 100 منظمة وفرداً، شفوياً أو كتابةً. وإنه من المدهش والسار معاً أن نكون قادرين على استمرار الاقتباس والموافقة من مثل هذه المصادر MJB و PNB.

[35] توضِّح هذه العبارة الفهم الخاطئ الشائع والخطير لدور المدارس الطبية. فدورها تعليم الأسس العلمية لعلم الأدوية السريري والمعالجة الدوائية المأمونة بحيث يستطيع الأطباء تدبُّر الأدوية الموجودة والمستقبلية بذكائهم مستخدمين صحائف المعطيات المعاصرة، وكتيّبات الوصفات، وغير ذلك. وليس دور المدارس الطبية محاولة تعليم مقادير ضخمة يستحيل تذكرها من الحقائق، وما لهذا من أثر مُفْقِد لحيوية أسلوب التفكير وكارثةً عليه.

• فشل الأطباء في المحافظة على المواكبة العلمية (راجع امتثال الطبيب).

يُبرز وصف الدواء المبرمَج بالحاسوب بعضاً من هذه المسائل، ومثال ذلك، المراجعة المنتظمة والفورية لدواء المريض، وتوفير الأسماء الجَنيسة من التجارية فوراً، وتوفير الإتاحة السريعة لكتيِّبات الوصفات formularies ودلائل وصف الأدوية prescribing guidelines.

احتواء التكلفة Cost-containment

يَلْفِت موضوع احتواء التكلفة في المعالجة بالوصفة الدوائية، إنتباهاً متزايداً. وقد يَكْتَنِف نشاطين مثيرين للنــزاع على نحو خاص:

1. *استبدال الجنيس Generic substitution*، حيث يستبدَل مستحضراً جنيساً (بوساطة الصيدلي) بدلاً من المستحضر المسجَّل الملكية (الاسم التجاري).
2. *الاستبدال العلاجي Therapeutic substitution*، حيث يستبدَل دواءً ذا بنية كيميائية مختلفة بدلاً من الدواء الموصوف بوساطة الطبيب. يعتقد أن الاستبدال من الصف الكيميائي نفسه يمتلك خواص فارماكولوجية متشابهة ويعطي منفعة علاجية مشابهة. ويُعدّ الاستبدال العلاجي شأناً خلافياً، ولاسيّما عندما يحصل دون مشورة الوصّاف، وقد تُرفَع قضية قانونية عند حدوث نتيجة علاجية ضائرة.

تستحق الوقائع والآراء التالية التفكير:

• لا يزال إنفاق الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة على الأدوية 9 -11% (من التكلفة الإجمالية) على مدى يقارب 50 عاماً خَلَت.
• يُنفَق 80% من التكلفة الإجمالية للأدوية بوساطة الممارسين العامّين، أي في الرعاية الأولية.
• يتناوَلُ الأشخاص فوق عمر 65 عاماً 13 وصفة وسطياً في السنة - وهذا ضعف ما يتناوله الجمهور عامّةً.
• يبلغ وسطي تكلفة الرأس من الأدوية التــي تلبــي حاجة الأشخاص فوق عمر 75 ما يناهز خمسة أضعاف الأدوية التــي تلبــي حاجة ما دون عمر التقاعد (عمر التقاعد في المملكة المتحدة للنساء 60 عاماً؛ وللرجال 65 عاماً) (تقرير).
• قد تضر قلّة وصف الدواء Underprescribing بصحة المرضى تماماً كفرطها overprescribing.

يُعَدّ توجيه الحوافز والعقوبات إلى جودة وصف الدواء وكميته شأناً هاماً وحاسماً: "من الخطأ أن يشجّع الإنهماك الكبير بمسألة التكلفة المجرَّدَة، على الإقلال من وصف الدواء، أو أن يضرّ برعاية المريض" (تقرير).

تتضمّن **أسباب الإقلال في وصف الدواء Reasons for underprescribing** نقص المعلومات أو نقص الرغبة في استعمال ما يتوفر منها (يُفتَرَض وجود فائض في المعلومات لدى الدول الثرية اقتصادياً)؛ والخوف من أن نلام لأجل التفاعلات الضائرة (يوثر هذا على الأطباء الفاقدي الثقة في أن تمنحهم إياها معرفة المبادئ الفارماكولوجية)؛ والخوف من العقوبات تجاه وصف أدوية مفرطة التكلفة. ويُعَدّ تكرار الوصفة وتكلفتها أخفض لدى الأطباء الأقدَم عمراً مقارنةً مع الأحدث سناً. ولا يوجد ما يبرّر التفكير أن مرضى الأطباء الأكبر عمراً في حال أسوأ بالنتيجة.

تكرار الوصفات Repeat prescriptions

إنّ ما يقارب ثلثا وصْفات الممارس العام (طبيب الأسرة) تكرِّر الدواء (يصدر النصف بوساطة استشارة الطبيب والنصف الآخر عن طريق مُستَلِم الوصفة دون اتصال المريض بالطبيب): وتُقبَل 95% من طلبات المرضى دون نقاش إضافي؛ كان لدى 25% من المرضى الذين يتناولون وصفات مكرَّرَة 40 تكراراً أو أكثر من قَبْل؛ يكرّر 55% من المرضى فوق سن 75 عاماً الدواء (مع المراجعة الدورية).

يتناول العديد من المرضى الدواء نفسه لسنوات للسبب الأفضل، أي عندما يتوفر للتشخيص المُحْكَم معالجة فعّالة، كالصرع epilepsy، والسكري diabetes، وفرط ضغط الدم hypertension، لكن بعض المرضى لا يكررون هذا الدواء.

التحذيرات والموافقة المستنيرة
WARNING AND CONSENT

من واجب الأطباء المهنــي الإعلام والتحذير، فقد يقوم

المرضى المُعلَمون والمُثقفون على نحو متزايد، بالاختيارات الشخصية ذات المعنى، وهذا من حقهم (ما لَم يختاروا الابتعاد عن خيار الطبيب، وهذا من حقهم أيضاً).

تحذيرات المرضى لها نوعان:
• التحذيرات المؤثرة على خيار المريض في قبول المعالجة أو رفضها. • التحذيرات المؤثرة على مأمونية المعالجة عند الشروع بها، ومثال ذلك، اختطار إيقاف المعالجة، وحدوث السمية الدوائية drug toxicity.

الدواء المأمون هو فقط ذاك القابع في رزمته package الأصلية، تماماً مثلما يقول المهندسون إن الطائرة المأمونة هي فقط تلك التـي تقبع على الأرض في الهواء الهادئ في مطار مُهْمَل أو في حظيرة طائرات موصدة. يُخوَّل المرضى المتذمرون لأن يُحَذَّروا من مخاطر الأدوية عندما تكون غير مأمونة، وينبغي **توضيح** هذه المخاطر لهم، أي احتمالية هذه المخاطر وطبيعتها ووخامتها.

لا يوجد إجبار قانونـي رسمي أو أخلاقي للأطباء في تحذير جميع المرضى من جميع العقابيل الضائرة الممكنة جرّاء المعالجة. فواجبهم تكييف المعلومات التـي يدلون بها (لا بالقليلة جداً، ولا الكثيرة التـي تسبب التباساً) بحيث يستفيد منها المريض وتلبـي فضوله واهتمامه. وينبغي للأطباء تحذير المرضى من إمكانية حدوث الإصابة عندما يوجد اختطار "حقيقي" (ولنقل 1-2%) متأصّل في إجراءات حدوث بعضٍ من سوء الحظ، ومع ذلك تُنجَز المعالجة. وهكذا ينبغي للأطباء مراعاة شخصية المريض، وكذلك أرجحية ظهور أيّ سوء للحظ وما هو التحذير الذي كان ضرورياً وخصوصاً لمصلحة المريض[36].

ينبغي للأطباء مراعاة ما يتمنـى مرضاهم معرفته بصورة فردية وخصوصية (أي، ما يرغبون إعارته الأهمية) وليس فقط ما يعتقدون (بطريقة أبوية) بوجوب معرفته من قِبَل المرضى. يُعَدّ إخبار ما هو ملائم للاهتمام الفردي للمريض جزءاً من الطرق المهنية للأطباء. وعلى الأطباء أن يكونوا جاهزين للدفاع عمّا فعلوه أو وهو الأكثر أهمية ما لَم يفعلوه بحالة التحذيرات عندما تسير الأمور على نحو خاطئ، مثل إيلائهم الاهتمام الأفضَل للمريض. تنظُر المحاكم القانونية بطريقة انتقادية إلى الأطباء الساعين إلى تبرير قلّة الإدلاء بالمعلومات بخوفهم من ارباك confuse المريض أو إرعابه (أو بأنهم تركوا الأمور للمريض إلى أن يسأل، هذا ما قاله أحد الأطباء). يشير التوافر المتزايد لوريقات معلومات المريض patient information leaflets (PILs) المُحَضَّرة بوساطة المُصَنِّع إلى النـزعة المتزايدة في إعطاء المزيد من المعلومات. وينبغي للأطباء معرفة ما يقرأه مرضاهم (أو ما لم يقرؤوه، وهي الحالة عادةً) عندما يُعَبِّر المرضى عن استيائهم.

توحي البيِّنات بأن المعلومات الغزيرة عن المخاطر التـي تسبب قلقاً anxiety لا ضرورة لها وتجعل المرضى مرعوبين، وبأن ذلك يُعَدّ مسألةً هامشية فحَسْب ولا يبرِّر السياسة العامة في حَظْر المعلومات.

المخاطر القانونية على الوصّافين

Legal hazards for prescribes

عندما يحاول الأطباء مساعدة مرضاهم، ولا يُعنَون أيضاً بحماية أنفسهم من ادعاءات سوء الممارسة (أو الإهمال) (أنظر اجتناب النَدَم) سيكونون أدنـى من البَشَر. ولقد وُضِعَ الموقف القانونـي المتعلق بواجب الطبيب على نحو شائك بوساطة محامٍ متخصص في هذا الحقل:

> عولجت فقرة توفير المعلومات للمريض بوساطة القانون (الإنكليزي)، وينص أحد أجزائه على أن يؤدي الطبيب واجب التعهد بأنه مَديْن للمريض بإيلاء الرعاية المعقولة في جميع وجوه معالجته. وبلزوم توفير المعلومات كَحَقّ قانونـي للمريض في التعيين الذاتـي لحالته. وعادةً ما يُعَدّ الفشل في توفير المعلومات الملائمة خَرْقاً للواجب فإذا ما أدى هذا الخرق إلى إصابة المريض ومعاناته تقوم أسس المطالبة بالتعويض[37].

لا يُعَدّ الاحتفاظ بالسجلات الطبية الملائمة، والمكتوبة في وقت الاستشارة (التـي كثيراً ما تهمل) ممارسة طبية جيدة فحسب، بل أفضل طريقة لتأكيد وجود جواب على

---

[36] Legal correspondent 1980 British Medical; Journal 280:575.

[37] Ian Dodds-Smith

الادعاءات غير المبرَّرة، وقد عُمِلَ بها مؤخراً، عندما خَبَت الذاكرة[38]، فعلى سبيل المثال، انحدرَت ادعاءات المرضى بشأن المعالجة المسبِّبه للضرر، عندما كان الطبيب قد أعطى التحذير الملائم سلفاً.

كتيبات الوصفات، والدلائل الإرشادية، والأدوية "الأساسية"

FORMULARIES, GUIDELINES AND "ESSENTIAL" DRUGS

يتزايد إدراك الأطباء بحاجتهم إلى إرشاد عبر القائمة الوفيرة (لآلاف المستحضرات الدوائية)، وتُقَدَّم لهم على نحو مغرٍ بوساطة الصناعة الصيدلانية. تعدّ الصناعة الصيدلانية (صِف دوائي) والحكومات ("أنفِق قليلاً) مصادر رئيسية للإرشاد؛ إضافةً لهيئات الرقابة الإدارية النامية (لكسب الربح) وهيئات التأمين (أنفِق قليلاً)؛ والمجلات الدوائية المتعددة التـي تقدم نصيحةً مستقلّة، يفترض أنها غير مُتحيِّزة ("صِف على نحو ملائم").

[38] كتب أستاذ علم الأدوية السريري الذي قام بدراسات خاصة حول وصف الدواء ومعلومات المريض: ماذا ينبغي على الوصّاف أن يسجل في المذكرات notes؟

لا يبدو مُحبّذاً وفقاً للأشكال الموجودة من مذكرات الممارسين العامين تسجيل المعلومات التفصيلية فيها. وهكذا فالحل الوسط هو الأفضل. اقترح أن يكرّس الأطباء موضعاً لتسجيل حقيقة تحذيرهم المرضى من المعالجات ذات المخاطر الكامنة. تتضمن الأمثلة النوعية وَصف لاحتياطات النظام الغذائي الواجب إتباعه إذا ما وُصِفَ مثبط لأكسيداز إحادي الأمين monoamine oxidase وكذلك توزيع بطاقات المعالجة بالستيرويد steroid treatment cards للمرضى الذين يستعملون البريدنيزولون. وعلى نحو مشابه، من الحكمة تسجيل أن تتبع المرأة اليافعة المعطاة مركباً شبه راتينـي ratinoid لأجل العُدّ ance الاحتياطات بتناولها مانعات الحمل contraceptives الكافية، أو تحذير المريض الذي يتناول الكاربيمازول carbimazole من التسمّم الدرقي thyrotoxicosis بأن يبلّغ حجرة الجراحة في حال حدوث التهاب حلق وخيم severe sore throat.

"ثمّة أخبار جيدة على الرغم من جميع هذه الشكوك، حيث يُعَدّ المرضى المتلقّين للوريقات الخاصة بالمريض راضين أكثر من أولئك غير المتلقّين لها. ويعد المرضى الراضين عن معالجتهم أقلّ نـزعةً للشكوى، ولهذا يُفتَرض بأنهم أقل مَيْلاً لاتخاذ إجراء قانونـي ضد الوصّافين" George CF 1994 Prescribers') (Journal 34: 7-11

على الرغم من إدراك الصناعة الصيدلانية، في أكثر أوقات انتعاشها، بأن عالمها المثالي، كان عالماً يُنصَح فيه الأطباء ويُعلَمون بوساطة الصناعة وحدها ويصِف فيه الأطباء ما يشاؤون[39] من الأدوية ولأي شخص بلا قيود، وللمدة التـي يريدون ولمن يرغبون ولأي شخصٍ، بدلاً من المريض الذي يدفع، ولقد كان هذا حلماً لا معقول عن "أرض لا وجود لها إطلاقاً".

تدرك الصناعة أنّ عليها تعلُّم طريقة التعايش مع بعض أنواع القيود، ويعدّ كتيِّب الوصفات أحد وسائل هذه القيود، وهو قائمة من مستحضرات دوائية إضافةً لمقادير متباينة من المعلومات الإضافية. وقد يضع كتيِّب الوصفات هذا قائمةً بجميع الأدوية المرخَّصة وطنياً، والقابلة للوصف من قبل المهن الصحية، أو قائمة بالأدوية المفَضَّلة فقط.

يمكن وضع القيود على ما يُعاد إلى الطرف الثالث الدافع، أو على مجال من المستحضرات المخزونة في المستشفى (وما يُختار بوساطة لجنة المداواة والأدوية المحلية، التـي ينبغي وجودها في جميع المستشفيات أو في مجموعات من المستشفيات)، أو على المجال الموافَق عليه باشتراك الممارسين العامين أو المركز الصحي للرعاية الأولية.

تُعَدّ جميع كتيِّبات الوصفات المُقَيِّدة restricted formularies مدفوعة بقوة لإنقاص التكاليف دون إضعاف الوصف الدوائي الملائم. وينبغي لها وضع الاحتياط لوصف الدواء خارج مجالها في حالات الحاجة الخاصة مع "عبارة تَخَطّي escape clause".

[39] يصعب الآن تقدير الحماس الساذَج والوثوق بالأطباء حيث يسمح بحقوق لا محدودة تقريباً في الوصف (في السنوات الباكرة للخدمات الصحية الوطنية في المملكه المتحدة UK التـي ظهرت للوجود عام 1948). كانت البيرة بنداً في الوصفة الدوائية في المستشفيات حتـى العقود الأخيرة، وقد بيَّنَ التفتيش وصول زجاجة واحدة من كل عشرة. والأكثر حداثة (1992): قد يُستهلَك عددٌ أقلّ من حلوى البودنغ في عيد ميلاد هذا العام. إذ أُلغِيت حلوى البودنغ حديثاً من القائمة العجيبة للبنود التـي كانت قابلة للوصف الطبـي للمرضى. لقد أُلغِيت بوساطة مكاتب قسم الصحة دون شكوى الأطباء، على خلفية افتقادها لأي قيمة علاجية أو سريرية Lancet 1992) 340: 1531).

وهكذا تُعَدّ كتيّبات الوصفات المقيّدة دلائل لوصف الدواء. ويوجد الاحتياطي منها من المصادر الوطنية، والمستشفيات، ومجموعات الممارسين والمنظمات التخصصية (الصرع، السكري diabetes mellitus). **الأدوية الأساسية "Essential" drugs** "قد تحتاج الدول الضعيفة اقتصادياً المساعدة في إنشاء كتيّبات الوصفات. وقد باتت المساعدة التكنيكية في المتناوَل منذ عام 1977 من منظمة الصحة العالمية (WHO) مثل *نموذجها لقائمة الأدوية الأساسية*، أي الأدوية (أو ما يمثلها من أصناف الأدوية) التـــي تُرضي احتياجات الرعاية الصحية لغالبية السكان؛ لذا ينبغي إتاحتها في جميع الأوقات بمقادير كافية وبأشكال تقدير الجرعات dosage الملائمة، ويمكن للدول المحتاجة لمثل هذه النصيحة استعمال القائمة كأساس لاختياراتها الذاتية (تنشر منظمة الصحة العالمية WHO أيضاً نموذجاً عن معلومات وصف الدواء)[40]. وتُحَدَّد القائمة كل بضع سنوات وتحتوي ما يناهز 300 بنداً ولقد وفَرّت القائمة المعاصرة في المُلحَق 1 من هذا الفصل.

لا تُحبِّذ الصناعة الصيدلانية مفهوم تصنيف الأدوية كأساسية، إذ يقتضي ذلك أن الأدوية الأخرى، غير أساسية. لكن برنامج منظمة الصحة العالمية لَفَتَ الانتباه لهذا وأعارَهُ اهتماماً واستحساناً كبيرين (أنظر سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية WHO Technical Report Series: استعمال الأدوية الأساسية: الطبعة المعاصرة).

الامتثال أو المطاوعة Compliance

تشمل المعالجة الناجحة ولاسيّما الطويلة الأمَد، مداولةً كبيرة تتجاوَز اختيار الدواء المعياري. إذ يَكْتَنِف امتثال المريض والطبيب[41]. ويُعَوَّل النظَر إلى الأخير كثيراً (من قِبَل الأطباء)، حيث يُحبّذ الأطباء الإمعان في تقصير مرضاهم أكثر من تقصيرهم هم أنفسهم.

امتثال المريض PATIENT COMPLIANCE

امتثال المريض هو مدى سلوك المريض الفعلي المتفق مع النصائح والتعليمات الطبية: قد يكون كاملاً، أو جزئياً، أو تائهاً أو غير موجود، أو يكون امتثالاً مفرطاً overcomp-liance. يُعَدّ إجراء التشخيص والمعالجة الفعالة بوصف الدواء اعتماداً على البيِّنة خبرةً مُرضِيَة للأطباء، ولكن يفترض الكثير من الأطباء أن المرضى ينفّذون ما يقال لهم على نحو مُسْتَحَبّ ودقيق، أي، يحصلون على الدواء ويستهلكوه وِفْقاً للتعليمات. ولكن هذا الافتراض خاطئ.

يقارب **عدم تَمَثُّل** (**أو استهلاك**) **الوَصفات**[42] (المملكة المتحدة UK) حوالي 5% ويزيد عن 20% لدى المسنّين (الذين لا يدفعون رسْم الوصفة). لا بسبب نقص المال المطلوب دفعه مقابل الدواء، بل لِنَقص الحافز.

قد يفشل حوالي 25 – 50% (وكثيراً ما يتعدى ذلك) من المرضى في إتباع التعليمات بعد الحصول على الدواء، بدرجة هامّة (يتناولون 50 – 90% من الجرعة الموصوفة)، أو لا يتناولونها أبداً.

يُستَعْرَف عدم **امتثال المريض Patient noncompliance** على أنه عامل رئيسي في الفشل العلاجي في الممارسة الروتينية وفي التجارب العلاجية العلمية؛ لكنه من المُحزِن القول بأن الأطباء غير ممتثلين عادةً في علاج هذا الموضوع. يعد جميع

---

[40] توجد وكالة لمنشورات منظمة الصحة العالمية في جميع دول الأمم المتحدة.

[41] كان ثمة اعتراض على مصطلَح الامتثال أو المطاوعة compliance حيث له وَقْع الموقف التسلطي authoritarian القديم، فيعنـــي ضِمْناً "الطاعة" "لأوامر الأطباء. وقد اقتُرِحَت كلمة تواؤُم concordance كبديل، حيث تُعَبّر عن الازدواجية بين وَصْف الدواء (بوساطة الطبيب) وتناوله (بوساطة المريض). وعُدنا إلى مصطلح الامتثال أو المطاوعة compliances مشيرين إلى تطبيقه على نحو متعادل على الأطباء الذين لا يحافظون على مطالعة تعليمات وصف الدواء المعاصرة وإتباعها، وكذلك على المرضى الذين فشلوا المحافظة على النظام الدوائي drug regimen لأي سبب كان.

[42] يترابط العديد من العوامل بعدم استهلاك الوصفة الدوائية. وربما يعود تمثيل cameo الشخص الأقلّ رغبةً في إعادة شراء الوصفة الدوائية إلى النساء المتوسطات العمر، غير المعفيات من الضرائب (في الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة) واللاتـــي تتطلّب حالتهنّ الأعراضية symptomatic وصفة دوائية "مُرهِقَة" تصدر عن الممارس العام الخاضع للتدريب أيام الأحد (Beardon P H G et al 1994 British Medical Journal 307: 846).

المرضى غير ممتثلين على نحو كامن[43]، فلا يمكن توقع الامتثال الجيد على نحو يُعَوَّل عليه في المعايير السريرية، وعادةً ما يُعَوَّل على عدم الامتثال.

قد يؤدي الامتثال غير المكشوف، إضافة إلى الفشل العلاجي، إلى الاعتقاد بأن الدواء المُفَضَّل غير فعّال في حين أنه فعّال، ممّا يؤدي (إلى إعطاء أدوية المرتبة الثانية).

قد يحدث عدم الامتثال:

- إما بسبب عدم فهم المريض للتعليمات، فلا يستطيع أن يمتثل[44]،
- أو عندما يفهم المريض التعليمات، ولكنه يفشل في تنفيذها.

العوامل الأولية في ضعف امتثال المريض:

- *تكرار التدبير العلاجي الدوائي وتعقيده.* أبدَت كثير من الدراسات أن الامتثال يُثبَّط بتعدد الأدوية polypharmacy. أي تناول أكثر من ثلاثة أدوية أو أكثر معاً في أحيان محدّدة، في اليوم (فلا يمكن عادةً إحراز الامتثال عند إعطاء هذه التوليفات ولو في وقت واحد من اليوم).
- *يمكن توجيه عدم الامتثال اللامقصود*، أو كثرة النسيان[45]، عبر رَبْط أخذ الدواء بمشعرات من الحياة اليومية (الإفطار، عند النوم)، وبوساطة تحزيم خاصّ (رُزَم التقويم calendar packs) وبوساطة حثّ مساعدة الآخرين (ومثال ذلك، مقدمو الرعاية، المعلمون).
- *عدم الامتثال الذكي أو المقصود*[46]. يقرّر المرضى عدم حاجتهم للدواء أو أنهم لا يحبون الدواء، أو يأخذون إجازة 2-3 أيام من تناول الدواء.
- *النقص في المعلومات.* لا تكفي التعليمات الشفوية وحدها؛ إذ وُجِدَ أن حوالي ثلث المرضى غير قادرين على ترديد التعليمات بعد مغادرة غرفة الاستشارة consulting. إنّ اللصاقة الشفافة المقروءة على علبة الدواء ضرورية، وكذلك وريقة leaflets المعلومات المرافقة للمريض، التـي كثيراً ما يوفرها الأطباء والصيادلة ضمن علبة الدواء package

---

[43] جرى التبليغ عن عدم امتثال هام يقارب 20% من المرضى رغم توعيتهم بالعقابيل الوخيمة لعدم الامتثال (الزَرَق glaucoma: العمى blindness) (الزرع الكلوي renal; transplant: رفض المضو organ rejection)، ويستطيعَ اختصاصيو علم النفس psychologists اقتراح تفسيرات لهذا الأمر.

[44] حكايات تحذيرية Cautionary tales

– تطلّب رجل عمره 62 عاماً إعطاء منشقة ذات جرعة مُقاسَة metered dose inhaler (لأول مرة) "وأُخبِرَ أن يرذّ spray الدواء إلى الحلق throat" فتبيّنَ أنه كان يُصَوِّب الحلالة الهوائية aerosol نحو عنقه في الأمام ويرذ حول غضروف الدرقية بما يملي عليه ضميره الحي، أربع مرات يومياً على مدى أسبوعين Chiang AA, Lee J C 1994 New England (Journal of Medicine 330: 1690

– مريض ظَنَّ أن "تحت اللسان sublingual" تعنـي قابلية التحدث بلغتين؛ ظَنَّ مريض آخر أن الأقراص المنظّفة للأوعية الدموية المسدودة tablets cleared obstructed blood vessels تعمل بانفجارها داخل هذه الأوعية (EA kay) – ترجع هذه الإشارة دون شك إلى الاستعمال العامّي لمصطلح "الأدوية المكسرة للجلطة Clot-busting drugs" (الحالات الخثرة thrombolytics)

– إنّ هذه الأمثلة متطرّفة، ومعظمها خَفيّ جداً وقلما تكون قابلة للتحري. قد يبتسم الأطباء من سذاجة المرضى المُتجاهلَة، لكنه ينبغي عليهم أن يستبدلوا بهذه الابتسامة التورّد خجلاً من تقصيرهم في إفشاء مثل هذه الحالات.

[45] يُشكّل الإهمال في الإعطاء الذاتـي للأدوية (دون إشراف) خطراً طبياً عند وجود عدم امتثال مقصود كان أم لا، ولابدّ من اللجوء إلى المشاهدة المباشرة (الإشراف) للإعطاء الفموي أو الحقنـي (ومثال ذلك، في حالة الفصام Schizophrenia).

[46] يجب أن تكون الحالة التالية فريدة من بين الأسباب الكثيرة لفَشل امتثال المريض:

كانَ والد لطفل ربوي asthmatic يجلس في الصف التالي لطبيبين في رحلة طيران عبر الأطلنطي. فسمع مصادفةً أحد الطبيبين يُعَبّر عن الشك في المأمونية الطويلة الأمد لدى الأطفال للكورتيكوستيرويدات الإنشاقية. فقاطعَ المحادثة قائلاً أن ابنه يأخذ هذه المعالجة؛ أجرى حديثاً طويلاً مع أحد الطبيبين، الذي ذكَرَ اسمه. فعند الوصول، أرسلَ هذا الوالد فاكساً لزوجته في المنـزل لإيقاف المعالجة عن ولدهم فوراً، فَفَعَلت، فأُصيب هذا المريض المضبوط جيداً بنكس خفيف brisk relapse بعد يومين، ثم استجاب لمعالجة عاجلة بوساطة طبيب الأسرة (المُتابع للدلائل الإرشادية guidelines المعاصرة المنشورة آنذاك في المجلات الرسمية بوازعٍ من ضميره الحي). ثم تبيَّن لطبيب الأسرة هذا أن الطبيب المسافر بالطائرة كان عضواً في فريق تحرير المجلة التـي نشرت الدلائل الإرشادية guidelines حديثاً حيث كانت تفضِّل الكورتيكو ستيرويد الانشاقي (Cox S 1994 Is eavesdropping bad for your health? British Medical Journal 309: 718). هل استراق السَّمع يسيئ لصحتك؟

inserts. (من المعروف في المستشفيات أن الصيادلة يتخلّصون مما تضمه علبة الدواء هذه لأنها تثير المُشكلات في عملهم الروتينـــي عند إعطاء الدواء).

- *تقدّم العلاقة الضعيفة بين المريض والطبيب وكذلك الافتقاد لحافز* تناول الدواء وفقاً للتعليمات تحدّياً رئيسياً للوصّاف الذي قام بالتشخيص الكامل تقريباً والوصفة الدوائية الصحيحة، إذ تنقص النجاعة بوساطة عدم امتثال المريض. ويوفّر التفريج السريع لأعراض المرض المزعجة، ولاسيّما الناكسْ منها، الحافز الأقوى، أي الحافز الذاتـــي للامتثال. ولكن عندما لا يشعر المريض بعلّته، وتكون التأثيرات الضائرة عاجلة، وتُدرَك المنافع على أنها بعيدة، مثال ذلك، فرط ضغط الدم، حيث يَلْزَم العلاج لسنوات كثيرة، ولذا ينبغي للأطباء الإعداد الواعي لأنفسهم لإحياء حافز امتثال المريض. وأفضل أسلوب في تحريض امتثال المرضى يكون بجعل علاقة المريض بالطبيب حميمية. ولا يُتَوَقع أن يتشاعر الأطباء مع جميع مرضاهم، لكن هذه المساعدة كبيرة (حيث لا يأتـــي التشاعر طبيعياً) عندما يبذلون جهداً إيجابياً في فهم ما يجب أن يشعر به المرضى تجاه عِللهم illnesses ومعالجتهم، أي التشاعر to empathise مع مرضاهم. لا يُعَدّ هذا سهلاً دائماً، لكن إنجازه هو الفعل المهنـــي الصحيح، والحقيقة أنه جزء من الواجب المهنـــي والرعاية.

اقتراحات تحسين امتثال (مطاوعة) المريض بوساطة الأطباء:

- تكوين صلة لا سلطوية، أو تشاركية مع المريض وإعطائه فرصة طرح التساؤلات.
- خطة تدريب علاجي تكون بالعدد الأدنـــى من الأدوية وأوقات تناولها، وضبطها بما يحاكي أسلوب حياة المريض. واستعمال توليفات الجرعة الثابتة fixed-dose combina-tions أو الإطلاق المديد sustained-release (أو المدَّخَر القابل للحقن injection depot)، حيث يكون ملائماً، وترتيب الإشراف المباشر على كل جرعة في الحالات الاستثنائية.
- توفير معلومات شفوية ومكتوبة ومعدَّلة بحسب فهم المريض وحاجاته الطبية الثقافية.
- استعمال المضمومة المرافقة للمريض، ومثال ذلك، أوراق التقويم، عندما تكون ملائمة، أو نُظُم الجرعة المرصودة monitor-dose system، ومثال ذلك العلب المقسَّمَة التـــي تحمل لصاقة.
- مشاهدة المريض بانتظام وليس نادراً جداً بحيث يشعر المريض بإهمال الطبيب له.
- استعمال المُذَكّرات المشَغَّلَة بالحاسوب computer generated reminders في إعادة الوصفات.

ما يحتاج كل مريض إلى معرفته[47]
• تقييم المرض وسبب وصف الدواء • اسم الدواء • الغرَض – لعلاج المرض و/أو – لتفريج الأعراض، أي ما أهمية الدواء، سواء تمكّن المريض من الحكم على نجاعته أو عندما يمكن توقع حدوث المنفعة. • كيف يتناول الدواء ومتـــى؟ • ما العمل عندما تفقد جرعة دوائية، وهل يمكن فعل شيء بهذا الخصوص؟ • ما المدة المطلوبة المحتملة لاستعمال الدواء؟ • كيف تُمَيِّز الآثار الضائرة وما ينبغي فعله حيالها، متضمنة التأثيرات على قيادة السيارة؟ • أي تآثر مع الكحول أو الأدوية الأخرى.

[47] بعد Drug and Therapeutics Bulletin (1981) 19: 73. Patient information leaflets غَدا صرف الرزمة الأصلية أو علبة المريض patient pack هو الطبيعي في الدول المميَّزة اقتصادياً، أي يتلقّى المريض علبة /رزمة غير مفتوحة، مثل ما غادَرَت المصنع تماماً. تحتوي هذه الرزمة على وُريقات معلومات المريض patient information leaflets (PIL) (لهذا تُزَوَّد مع أي تكرار للوصفة). يُعَيَّن محتواها على نحو متزايد بوساطة سلطة منظمة. وتُعَدّ المتطلبات شاملة لحماية كلٍّ من المُصنّع والسلطة المنظّمة في هذا العصر النـــزاع إلى رفع الدعاوى، وهذا ما يُضعِف بعض الشيء من محاباة المريض لوريقات معلومات المريض PIL. لكن بيّنَت الدراسات أنّ المرضى المتلقين لهذه الوُريقات leaflets أكثر رضاً ممَّن لا يتلقونها. ويحتاج الأطباء إلى نسخ من هذه الوُريقات ليتمكنوا من مناقشة مرضاهم القارئين لها (وغير القارئين).

المعالجة بالإشراف المباشر Directly observed therapy (DOT): (حيث يُشرف شخص معوَّل عليه، على كل جرعة). إضافةً للمناطق التـي يوجد فيها اهتمام واضح بالمرضى المُشرَف عليهم، ومثال ذلك الأطفال، وتُطبَّق المعالجة بالإشراف المباشر (وتُفرَض) عندما يشكّل المرضى غير المتعاونين الطُّلَقاء مصدر خطر على المجتمع، ومثال ذلك التدرّن المقاوِم للعديد من الأدوية multiple-drug-resistant.

كان المثال الجدير بالملاحظة عن عدم الامتثال رجلاً عمره 71 عاماً حاوَلَ الانتحار ووُجِدَ في منـــزله 46 زجاجة تحتوي 658 10 قرصاً. وبيَّنَ تحليل وصفاته الدوائية توقُّع تناوله 27 قرصاً مختلفة النوع وعلى مدى 17 شهراً[48].

تجري من وقت لآخر حملات اجتماعية في إحدى المناطق لجمع كلّ الأدوية الزائدة عن حاجة المنازل. وعادةً ما يُطلَب من العموم تقديم الأدوية إلى صيدلياتهم المحلية. ففي إحدى مدن المملكة المتحدة (تعداد سكانها 600000) جرى تسليم 500000 وحدة دوائية صلبة (أقراص، كبسولات،...) باليد (أنظر تكلفة الفرصة)؛ إلاّ أن مثل هذه الكميات تَسبَّبت في مُشكلات محلية بسبب هذا التصرّف المُبَدِّد للمأمونية.

العوامل *غير الهامة* في الامتثال: العمر[49] (عدا الأعمار المتطرّفة)، والجنس gender، والذكاء (عدا نقصه المتطرِّف) والمستوى الثقافي (احتمال).

الامتثال الزائد Overcompliance قد يتناوَل المرضى (أكثر من 20%) زيادة عن الدواء الموصوف، وربما يزيدون الجرعة بمقدار 50%. يُعَدّ الامتثال الدقيق هاماً في الأمراض ذات التدابير المتكررة أو المعقدة، مثل الزرَق glaucoma حيث تكون الرؤية sight في موضع الاختطار، وثمة أمثلة عن مرضى موَسوَسين في تنفيذ تعليمات أطبائهم الشديدة إلى درجة أنهم يراقبون الساعة في حالٍ من القلق anxiety لتفادي أي انحراف عن ميقات تناول الدواء وبالجرعة الصحيحة، وإلى المدى الذي تنقاد معه حياتهم بوساطة هذه الغاية وحدها.

تقييم امتثال المريض Evaluation of patient compliance لا يبدو أن مجرَّد سؤال المرضى عن تناولهم الدواء وفقاً للتعليمات، يوفِّر بينةً يعول عليها[50]؛ فمن الممكن حدوث شيء ما يُخِلّ بالامتثال، ويفترَض أن هذا ما يحدث كثيراً. تعتمد تقييمات الامتثال على دراسات تستعمل ضروباً من المقاييس.

يُظهر طلب إحضار حاوِيات الأدوية إلى الطبيب لعَدّ الأقراص أثراً أضعف بكثير من إشعار المريض بحرْص الطبيب على امتثاله (وهذا مفيد)؛ فغياب قرص من حاويته لا يعنـــي بالضرورة دخول جسمه. ومن جهة أخرى، وعلى الرغم من معرفة ممارسة الخدعة عَمداً بوساطة المرضى، فإن المحافظة الفعالة على نجاح الخدعة لمدد طويلة تتطلب جهداً يفوق قدرة معظم المرضى الميالين لفعل كهذا. ينطبق هذا الشيء على استعمال نُظُم تقدير الجرعات المرصودة monitord-dosages system (ومثال ذلك، العُلَب المقسَّمة compartmented boxes) كمعينات للذاكرة وعلى استعمال الحاوِيات الالكترونية التـــي تُسجِّل أوقات فتحها.

توَفِّر بعض التأثيرات الدينامكية الدوائية، ومثال ذلك سرعة القلب hart rate مع مُحْصِرْ المُستَقْبِلات الأدرينيه – البيتا beta-drenoceptor blocker سمةً فيزيولوجيةً تشير إلى وجود الدواء في الجسم.

الامتثال أثناء تطوير دواء جديد
Compliance in new drug development

يمكن لعدم الامتثال المكتَشَفْ أو غير المكتشف أن يُبطِلَ التجارب العلاجية (التـــي ينبغي رصدها باستمرار). يمكن أن

---

[48] Smith SE et al 1974 Lancet 1:937.

[49] ولكن، كثيراً ما يتناول المسنّون عدداً من الأدوية – العامِل الرئيسي لعدم الامتثال – لهذا يُعَدّ رصد الامتثال في هذه الفئة العمرية هاماً على نحو خاص. يتلقى الشخص من الفئة العمرية فوق الستين عاماً (المملكة المتحدة) دوائين أو ثلاثة وسطياً.

[50] لاحظ أبقراط (القرن الخامس قبل الميلاد) كذب المرضى فيما يتعلّق بالامتثال. قد يكون أسلوب سؤال المريض هاماً، ومثال ذلك، قد يعطي السؤال "هل كنت قادراً لتناول الأقراص؟" إجابةً صادقة، في حين أن السؤال "هل أخذت الأقراص؟" قد لا يعطي الإجابة الصادقة، فقد يُفهَم السؤال الأخير من قِبَلْ المريض بانطوائه على انتقاد شخصي (Pearson RM 1982 British Medical Journal 285: 757).

يؤدي التأثير المُخفّف لعدم الامتثال غير المكتشَف (بزيادة الجرعات الموصوفة) في محاولات تطوير دواء جديد إلى التوصية (الترخيص) بالجرعات العالية على نحو غير ملائم مبدئياً (مع سمية toxicity بعدَ التسوق، بحالة الممتثلين الجيّدين)، ممّا يوجب إنقاص الجرعة المعيارية حالاً (ربما يكون هذا مع بعض الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية الجديدة).

امتثال الطبيب DOCTOR COMPLIANCE

امتثال الطبيب هو مدى وفاء سلوك الأطباء لِواجبهم المهنـــي:

- أن لا يكون مهملاً.
- تبنـــي التقدم الحديث عندما يُبَرهَن على نحو كافٍ (الذي عادةً ما يتباطأ به الأطباء).
- الوَصف المضبوط[51].
- إخبار المرضى بما يحتاجون إلى معرفته.
- الحَذَر، أي إدراك أهمية فِعل وصف الأدوية.

تبيّن في إحدى الدراسات في مستشفى جامعي يتوقع أن يكون رفيع المعايير وجود خطأً في استعمال الدواء (في الجرعة، والتكرار، وطريق الإعطاء) في 3% من الوصفات وخطأً في كتابة الوصفات (في ما يتصل بالتعليمات المعيارية للمستشفى) مقداره 30% وكان العديد من هذه الأخطاء تافهاً، ولكن كان العديد منها بسبب إعطاء جرعة مفرطة overdose، أو بسبب تآثرات دوائية خطيرة أو بسبب معالجة منقوصة undertreatment.

وبيَّنت دراسات المستشفيات الأخرى وجود معدلات مغلوطة في إعطاء الدواء تقارب 15 – 25% ترتفع بسرعة عند إعطاء أربعة أدوية أو أكثر معاً، كما هي الحال غالباً؛ تُبيِّن الدراسات على المرضى الداخليين inpatient في المستشفى أنّ تلقّي كل مريض لحوالي ستة أدوية، وما يصل إلى 20 دواءً أثناء الإقامة، ليس بالنادر. لم يؤثر توفير المعلومات (عن مضادات المِكروبات) على وصف الدواء، ولكنّ سؤال الأطباء على نحو لطيف تبرير وصفاقم أدى إلى هبوط ملحوظ في وصف الدواء غير الملائم.

وكملاحظة أشد قسوة، لا يمكن إنكار الإهمال الذي حدث في السنوات الأخيرة، حين أعطى الأطباء أدوية لاستعمالات تبيَّن أنها خاطئة في ما بعد باعتراف الجميع (ومثال ذلك، في طريق الإعطاء و/أو الجرعة)، فاتُّهِموا بالقتل غير المتعمَّد[52] manslaughter ثم أُدينوا. فكتبَ زملائهم المصدومين بما حدَث في المنشورات الطبية مقدِّمين تعاطفهم مع وزملائهم، وغالباً ما يكونون من حديثي السنّ، وزملاء دراسة؛ "ذاهبٌ أنا، لكن إلى حيث رحمة الله"[53] There, but for the grace of God, go I. لكن استجابة عموم الناس لم تكن بالودّية. ولقد وضع الأطباء أنفسهم في المقدمة كمهنيين مدرّبين يقدِّمون خدمةً مسؤولة، وذوي استعداد مؤهَّل تجاه الأدوية التـــي من حقهم القانونـــي وصفها. وينـــزع الناس عامةً وعلى نحو متزايد إلى مطالبة الأطباء بملازمة هذه الأمانة، ويطالبوهم بانتزاع الجزاء[54] حين يفشلون على نحو خطير.

عندما لا تعرف الدواء، اكتشف ذلك قبل أن تستعمله، أو هيِّئ نفسك لعقابيل شخصية، قد تكون خطيرة جداً، وعلى نحو متزايد.

---

[51] تتضمن المضبوطة مسؤوليةً قانونيّة: كتب أحد الأطباء إنتال Intal (صوديوم كروموغليكيت sodium cromoglycate) لمريض ربوي asthmatic: قرأها الصيدلي إندرال Inderal (بروبرانولول propranolol) فمات المريض. أنظر أيضاً، أسماء الأدوية.

[52] يعد القتل غير المشروع في الأحوال التـــي لا يوجد فيها مقدار من القتل العمد (الذي يتطلّب نيّة القتل)، ومثال ذلك، حدوث الوفاة بوساطة الإهمال، لكنه أشد خطراً على نحو كبير من مجرّد عدم الرعاية؛ التهوّر، ونقض واجب الرعاية القانونية.

[53] يعزى هذا القول إلى John Bradford وهو كاهن إنكليزي ومضحّي في سبيل الدين (القرن السادس عشر)، أثناء رؤيته للمجرم المُدان يمرّ به.

[54] وصف أحد الأطباء إيزو سوربيد دي نيتريت isosorbide dinitrate 20 ملغ كل 6 ساعات فصرّف له الصيدلي بسبب خط اليد غير المقروء فيلوديبن felodipin وبالجرعة نفسها (الجرعة اليومية العظمى للفيلوديبن 10 ملغ). فمات المريض وأمرَت المحكمة الطبيب والصيدلي بدفع تعويض قيمته 450000 دولار أمريكي ($) إلى أسرة المتوفّى Charatan F 1999 British Medical Journal 319: 1450

إنقاص الجرعة Underdosing

وُثّق استعمال الجرعات الدوائية دُوَين المثلى suboptimal في الأمراض الخطيرة مع التفريط بشيء من النجاعة efficacy في سبيل تجنُّب الآثار الضائرة الخطيرة. يؤثر هذا ولا سيّما في الأدوية ذات المنسَب العلاجي therapeutic index المنخفض (أنظر المنسَب Index)، أي عندما تتقارَب مجالات الجرعة المؤثرة والجرعة السامة من بعضيهما أو حتى تتراكب overlap، ومثال ذلك، الهيبارين heparin، والأدوية المضادة للسرطان، ومضادات المكروبات الأمينوغليكوزيدية. إنّ ضبط الجرعة في هذه الحالات وحصول المنفعة العظمى بأدنى اختطار، يتطلبان المعرفة والانتباه.

الأهمية السريرية للجرعة (أو الجرعات) المحذوفة
The clinical importance of missed dose (s)

يحذِف المرضى، وحتى أصحاهُم ضميراً جرعةً أو جرعاتٍ أحياناً. ولذا ينبغي إخبار المرضى فيما إذا كان تصرفهم خطيراً وما ينبغي عمله تجاهه إذا ما حدث شيء.

الجرعات المحذوفة
• نقص النجاعة (المَرَض الحادّ acute)
• الانبعاث resurgence (المرض المزمن chronic)
• الارتداد rebound أو متلازمة الامتناع أو السحب withdrawal syndrome.

يتعلّق نقصان النجاعة بالخواص **الحرائكية الدوائية** للأدوية. فيعدّ الهبوط العابر في تركيز البلازما دون المستوى العلاجي المعروف شأناً بسيطاً مع بعض الأدوية ذات العمر النصفي $t^1/_2$ القصير. وقد تعد الأمور معقدةً مع أدوية أخرى، مثل الشفاء recovery من آليات استتباب الارتجاع السلبي negative feedback homoeostatic mechanisms، ومثال ذلك سيترويدات قشر الكظر adrenocortical steroids. وقد لا ينحدر التأثير العلاجي بالتوازي مع تركيز البلازما، وقد تُعَدّ الجرعة المحذوفة المفردة من بعض الأدوية هامّة، ومثال ذلك مانعات الحمل الفموية oral contraceptive، يمكن حذف العديد من جرعات الأدوية الأخرى (ذات العمر النصفي الطويل) قبل حدوث أي انحدار خطير في النجاعة، ومثال ذلك، الثيروكسين (ليفوثيروكسين).

تعد هذه الاعتبارات الحرائكية الدوائية معقدةً وهامة، وينبغي وضعها بالحسبان بوساطة مصنِّعي الدواء، وباستنباط جداول تقدير الجرعات dosage وعبر صحائف معطيات معلوماتية information Data Sheets. وهكذا ينبغي أيضاً أن تكون غاية المصنعين إعطاء جرعة أو اثنين في اليوم (لا أكثر) وقد أُنجز ذلك على نحو أفضل عموماً مع الأدوية ذات العمر النصفي الطويل نسبياً للتأثير البيولوجي، أو تستعمل مستحضرات الإطلاق المديد عندما يكون العمر النصفي للتأثير البيولوجي قصيراً.

وقد تحدث **متلازمة الانقطاع Discontinuation syndrome** (نكسة recurrence المرض، متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal) بسبب ضروب من الآليات (أنظر الفهرس Index).

الأدوية الغُفْل Placebo medicines

الغُفل[55] هو أي مكوّن علاجي يخلو من الفعالية البيولوجية النوعية تجاه الحالة التي تُعالج.

تستخدم الأدوية الغُفل لغايتين:

- كشاهد control في التقييم العلمي للأدوية (راجع التجارب العلاجية).
- منفعة المريض أو إرضائه، لا بوساطة الأفعال الفارماكولوجية، بل بالوسيلة النفسية.

تملك جميع المعالجات مكوّناً سيكولوجياً، إما ساراً (أثر الغُفل) أو مغيظاً أحياناً (أثر الغفل السلبي أو الضار[56] nocebo).

يُعَدّ الدواء الغُفل سواغاً vehicle للشفاء بالإيحاء، ومن المدهش أن يكون ناجحاً عادةً، ولو استخدم على نحو

---

[55] كلمة لاتينية: *الغُفل placebo*، سأكون مُرْضٍ ومقبول.

[56] من اللاتينية: *الغفل الضار nocebo*. سأضُرّ؛ إن هذا المصطلح قليل الاستعمال.

متقطّع[57]. وتحمل جميع المعالجات أثر الغُفل: أي المعالجة الفيزيائية، المعالجة النفسية psychotherapy، المعالجة الجراحية وإدخال المريض في تجربة علاجية، حتـــى شخصية الطبيب وأسلوبه؛ لكن استقصاء التأثير يعد أسهل بكثير مع الأدوية، فكثيراً ما تُصنَع أدوية فعالة وأخرى خاملة متماثلة شكلاً بحيث يمكن حينئذ إجراء المقارنة حول تأثيرها.

يعد الاستعمال المتعمَّد للأدوية كغُفل اعترافاً للطبيب بفشله. ولكن كثيراً ما تكون الإخفاقات محتومة، فلا يحبذ إدانة استعمال الأدوية الغُفل دائماً.

المتفاعل – مع الغُفَل placebo reactor هو الفرد المُبَلّغ عن تبدّلات في الحالة الفيزيائية أو العقلية بعد تناوله مادة خاملة دوائياً.

يعد **المتفاعلون مع الغفل Placebo-reactors** أناسٌ يسهل التأثير عليهم بالإيحاء أو بأفكار الآخرين وهم ميّالون للاستجابة المتحيزة لأي معالجة. وقد ضلّلوا الأطباء في القيام بالمطالبات العلاجية المغلوطة.

أمّا المتفاعلون سلباً Negative reactors، فهم الذين تنشأ لديهم آثار ضائرة جراء إعطائهم الغُفَل، وهم موجودون لكنهم قلّة والحمد لله.

تستجيب حوالي 35% من العلل الفيزيائية و40% من الأمراض النفسية للغُفْل. فتفاعل الغُفل صفة غير ثابتة؛ قد يستجيب الشخص مرة واحدة في موقف واحد ولا يستجيب في وقت آخر في ظروف مختلفة. يوجد بعض الاتساق في نمط الشخص النـــزاع للتفاعل مع أي مداخلة علاجية. فقد بيَّنت الاختبارات النفسية في إحدى الدراسات على طلاب الطب أن من تفاعل مع الغُفل يميل لأن يكون منبسط النفس، واجتماعياً، وأقل سيطرة وثقة بالنفس، وأكثر تبجيلاً لمعلمه، وأكثر إدراكاً لوظائفه المستقلة autonomic functions وأكثر عصابية neurotic مقارنةً مع زميل الدراسة الذي لم يتفاعل مع الغُفل ضمن الشروط الخاصة بالتجربة.

ولا بدَّ من التأكيد بأنه ينبغي لجميع متناولي الأدوية أن يدركوا بأن مواقفهم من المعالجة تؤثر كثيراً على النتيجة. فقد يَمْنَع الشك غير الضروري بالدواء من إنجاز تأثيره، وقد تُؤيِّد الحماسة enthusiasn أو الثقة الزائدين أفعال الدواء.

تعد المقويات Tonics من الأدوية الغُفْل. وتُعَرَّف بأنها المواد التـــي يُؤمَّل منها القوة وزيادة الشهية appetite للمُضعفين بفعل المرض، البؤس وإفراط الاستمتاع في اللعب أو العمل، أو بسبب القصور الفيزيائي أو النفسي، بحيث لا يستطيع هؤلاء الأشخاص مواجهة كروب الحياة. ويعد المَلْمَح الرئيسي لمثل هذا الضعف غياب أي عيب defect مُمَيَّز ومحدَّد بحيث يوجد له دواء معين. ولما كانت المقويات من الأدوية الغُفْل، فيجب أن تكون خالية من الأذى[58].

اقتصاديات الأدوية Phamacoeconomics

لا تستطيع، حتـــى أكثر المجتمعات ثراءً تبرير شهية مواطنيها تجاه الرعاية الصحية، بالاعتماد على احتياجاتها الحقيقة ورغباتها والتوقعّات منها (غير واقعية عادةً).

وتعدّ موارد الرعاية الصحية مُرَشَّدة[59] بطريقة ما أو

---

[57] وفقاً لما توضّحه الرواية التالية لدليل الجبال المُنقذ: اكتشفَ الحادث صبياً عمره 15 عاماً تكَبَّدَ إصابات بالرأس وكسراً سيئاً في الساق. ولم تتوفر مساعدة الطائرة المروحية فاضطررنا لحمله بوساطة النقالة إلى أقرب سيارة لاندروفر (على بعد عدة أميال) ومن ثم ملاقاة سيارة الإسعاف.

كان الصبـــي في ضائقة شديدة أثناء إجلائه الطويل الأمد فأعطيناه إنتونوكس Entonox (مزيج من آكسيد النيتروز والأوكسجين، 50% لكل منهما) بكمية ضئيلة جداً حيث كان لدينا أسطوانة صغيرة واحدة فقط. فكان يشعر بتحسُّن ملحوظ مع كل جرعة يستنشقها من الأنتونوكس (كل 20 دقيقة تقريباً) وبعد حوالي 7 ساعات وضعناه أخيراً على نحو مأمون في سيارة الإسعاف لنقله إلى المستشفى.

اكتشفنا عند ذهابنا لاستبدال الانتونوكس أن الاسطوانة لا زالت مملوءة بالغاز تماماً! بسبب عيوب في المعدات. لم يوجد شك أن شعور الصبـــي بتفريج الألم راجع لاعتقاده باستنشاق الإنتونوكس.

[58] تتضمن المقويات (المرخَّصة) المتاحة في المملكة المتحدة: مزيج الجنطيان Gentian، الحمضي (أو القلوي) (الجنطيان، مادة طبيعية نباتية مُرَّة، وحمض الهيدروكلوريك HCl المُخَفَّف أو بيكربونات الصوديوم): لابيتون Labiton (ثيامين thiamine، كافيين، وكحول، جميعها في جرعة صغيرة).

[59] يستعمل المصطلح ترشيد rationing هنا ليتضمَّن الحصّة من الأولويات وكذلك المُحتفظ الفعلي من الموارد (الأدوية، في هذه الحالة).

بأخرى، إما وفقاً للسياسات الاجتماعية الوطنية أو وفقاً للثراء الفردي. ويعد الجدَل حول الإمداد supply جَدَلاً حول شكل الترشيد الذي ينبغي اتخاذه وليس حول وجوبه؛ عندما يتوجب أن يكون ظاهراً أو مخفياً (عن العموم).

يقوم الأطباء بوصف الدواء ويقوم المرضى باستهلاكه، ويدفع فريق ثالث (الحكومة وشركات الضمان) على نحو متزايد عالمياً، الفاتورة من المال الذي يحصلون عليه من أعضاء يعارضون الصحة على نحو متصاعد، ومن العموم.

ينشغل مشترو الرعاية الصحية الآن ببذل جهود ضخمة لاحتواء تكاليف الدواء ضمن نطاق ضيِّق دون إفساد جودة الرعاية الصحية (كما نأمل)، أو من دون تخريب تطوير الأدوية الجديدة المفيدة (ويعد هذا مكلفاً على نحو باهظ وعمليةً طويلة الأجل). يمكن إنجاز ذلك بنجاح فقط مع إتاحة المعطيات التـــي يعول عليها حول التكاليف والمنافع، وكلاهما مطلق ونسبـــي. لا تكمن صعوبات توليد مثل هذه المعطيات أثناء التطوير فقط، ولكن فيما بعد ضمن الاستعمال الفعلي، حيث تكون ضخمة يجري التوجه لها من قبل مهتمين من نوع خاص وهم علماء اقتصاديات الصحة the health economists.

> **علم الاقتصاد Economics هو علم توزيع الثروة والموارد. لا يستطيع الأطباء الوصافين للدواء، الذين أخذوا على عاتقهم واجباً تجاه المجتمع والمرضى وأنفسهم، الهروب من الاكتِئاف في علم الاقتصاد.**

غَرَض علماء الاقتصاد The economists' objective

الغرض هو قابلية تعريف الاحتياجات بحيث يمكن نشر الموارد المتاحة بما يتفق مع الأولويات الموضوعة بوساطة المجتمع، ممّا يولي الاهتمام في المساواة بين أعضائه. والسؤال هو، كيف يجب توزيع الموارد بالاتساق مع وجود النـــزاعات القوية غير المُنَظَّمة بين المهنيين وجمعيات المرضى ومجموعات الضغط العمومية – ولا شك بأن جميعها مخلصة نحو حالات مستحقة من نوع واحد أو آخر، لكن لا أحد منها يستطيع النظر إلى المشهد بأكمله؛ أو كيف يجب القيام بالتقييم المخطط الذي يسمَح بتوزيع الموارد على أسس بعض المحاولات المرئية للمساواة.

كتب أحد علماء اقتصاديات الصحة[60]:

إن أسلوب علماء الاقتصاد في تقييم المعالجات الدوائية هو النظر إلى مجموعة من المرضى المصابين باضطراب خاصّ وإلى مختلف الأدوية التـــي يمكن استعمالها لمعالجتهم. ومن ثَمَّ تراعى تكاليف هذه الأدوية المختلفة مع بعض التكاليف المتعلقة باستعمالها (على نحو متصل مع تكاليف عدم إعطاء دواء) بدلالة أثر ذلك على الحالة الصحية (المحافظة على الحياة وجودها) وأثَرْ هذا أيضاً على التكاليف الأخرى للرعاية الصحية (مثال ذلك، رسوم الإدخال "القبول" إلى المستشفى، والحاجة إلى أدوية أخرى، واستعمال إجراءات أخرى).

يُوصَف علماء الاقتصاد عادةً بأنهم يرغبون بالتركيز على التكلفة، في حين أنهم يَرَون كل شيء بدلالة التوازن بين التكاليف والمنافع.

ثمّة أربعة مفاهيم اقتصادية Four economic concepts

ذات أهمية خاصّة في ذهن كل طبيب يحمل القلم ليصف الدواء، أي ليوزّع الموارد.

- تعنـــي *تكلفة الفرصة Opportunity cost* التكلفة التـــي يُضحَّى بها بغية تنفيذ مساق محدد من الفعل، أي التكاليف هي منافع سابقة في مكان آخر. وعندما يُنفَق المال على وصف الدواء، فإنه لا يتاح لغاية أخرى؛ يمكن النظر إلى الإسراف في وصف الأدوية كتحد لمن هم في حاجة أمسّ، مثل المواطنين المعاقين عقلياً الموضوعين في مؤسسة institutionalized mentally handicapped citizens المنتفعين من الموارد الزائدة في أي مكان.
- يتعلق *تحليل المردود Cost-effectiveness analysis* بطريقة إنجاز غرض ما بتكلفة مالية في حدها الأدنـــى، ومثال ذلك، الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي venous thromboembolism بعد الجراحة بوساطة الهيبارينات، أو الوارفارين، أو الأسبرين، وتطبيق ضغط هوائي خارجي external pneumatic compression. يتضمن التحليل تكلفة ما يلي: المواد والآثار الضائرة، وأي اختبارات، وزمن التمريض والتطبيب، وفترة الإقامة في المستشفى (التـــي قد

---

[60] وهو الأستاذ Prof Michael Drummond.

تزيد من تكلفة الدواء على نحو كبير).

• يعد *تحليل فائدة التكلفة Cost-benefit analysis* معنياً بمسائل (إلى حد ما) مثل متابعة الأغراض والسياسات؛ لهذا يعد فعالاً على نحو أوسع من تحليل التكلفة الفعلية ويضع القيم النقديّة بدلالة جودة الحياة وكميتها (مدهّا).

• يعد *تحليل منفعة التكلفة Cost-utility analysis* مَعنياً بالمقارنات بين البرامج، ومثال ذلك، المعالجة الدوائية في الفترة المحيطة بالولادة antenatal المنقذة لحياة الوِلدان أو عملية استبدال الورك hip التـــي تحسِّن حركة رَجَلٍ عمره 60 عاماً. فمن الممكن وضع مثل هذه النتائج المختلفة على الأسس للمقارنة بدلالة سنوات العمر المصححة باحتساب جودة الحياة ذاها quality (انظر لاحقاً).

ثمة مقياس مرتبط بما سبق وهو تحليل تقليل التكلفة إلى حدها الأدنـــى *cost-minimisation analysis* الذي يوجد البرامج الأدنـــى تكلفةً من بين البرامج التـــي تُظهِر أو يُفترَض أنّ لها منفعة معادلة. ويتطلّب التحليل الاقتصادي قياس كمية الحياة وجودها. إن قياس كمية الحياة سهل، أما قياس جودها فصعب.

جودة الحياة Quality of life

يتآلف كل منا مع قياس منفعة المعالجة في إنقاذها للحياة أو إطالتها، أي، لمتوسط العمر المأمول: فتقاس كمية الحياة (بالسنوات). ولكن من الواضح الآن إمكانية إطالة الحياة التـــي تتصاحب مع انخفاض جودها إلى حد تعدُّ فيها إطالة الحياة ليس بالأمر المُثير. لذا لابدّ من امتلاك وحدة unit لقياس الصحة بحيث تتشارك كمية الحياة مع جودها ممّا يسمح ببناء الأحكام الفردية والاجتماعية على أسُسٍ أصَحّ من مُجَرَّد الحَدَس intuition. وقد ابتكر علماء الاقتصاد سنوات العمر المصححة *باحتساب جودة الحياة quality-adjusted life-year* (QALY) لتلبية هذه الحاجة؛ وتُعَدَّل تقييمات متوسط العمر المتوقّع وفقاً لتقييمات جودة الحياة.

تملك جودة الحياة أربعة أبعاد أساسية[61].

1. الحركة الفيزيائية
2. التحرّر من الألم أو الضائقة distress
3. القدرة على الرعاية الذاتية
4. القدرة على الانشغال في العمل الطبيعي والتآثرات الاجتماعية.

تطوَّر أسلوب قياس جودة الحياة بوساطة الإستبيان questionnaire عن قياس ما يدركه الشخص على أنه صحّة شخصية. وتُكَرَّر التقييمات باستمرار لتوفير تقييم مُحَسَّن لمنافع الأدوية ومخاطرها على الفرد والمجتمع. يُعَدّ التأكيد على أن هذه المشقة تكفي لاتخاذ قرارات تخصيص الموارد بين فئات المجتمع تحدياً، على سبيل المثال: بين الغنـــي والفقير؛ وبين المثقف وغير المثقف، وبين الكبير واليافع، وكذلك بين مجموعات المصابين بأمراض متباينة جداً. وتعد جودة الحياة ببساطة مظهراً رئيساً لِما يُدعى بنتاجات البحث.

المداواة الذاتية Self-medication

كثيراً ما نقول بأن صحتنا ليست على ما يرام، ويتبايَن هذا مع المجتمع ومع الظروف الثقافية. وكثيراً ما يختبر الناس أعراضاً symptoms وشكاوى complaints وكثيراً ما يرغبون باتخاذ فعل علاجي أيضاً. فقد بيَّنت إحدى الدراسات على البالغين adults المختارين عشوائياً من مجتمع ضخم أن لدى كل 9 من أصل 10 شكوى واحدة أو أكثر في الأسبوعين السابقين لمقابلتهم؛ وبينت دراسة أخرى على نساء ما قبل الإياس premenopausal حدوث عَرَض symptom في كل يوم من أصل ثلاثة أيام؛ جرى تناول الدواء في ما ينوف عن نصف الوقوعات occurrences في كلا الدراستين.

المداواة الذاتية وحقوق المستهلك
يزداد وعي المستهلكين والمثقفين وثقتهم بحقوق المستهلك الخمسة (دستور الأمم المتحدة) وهي: • الإتاحة (لمجال عريض من المنتجات). • *الاختيار* (التقييم الذاتـــي). • *المعلومات* (التـــي يعتمد عيها الاختيار). • *التصحيح* (عندما تسير الأشياء خطأ). • *المأمونية* (ملاءمة استعمال المُنتَج).

61 Williams A 1983. In: Smith GT (ed) Measuring the social benefits of medicine. Office Health Economics, London.

يأمل المستهلكون (المرضى) الجُدُد اتخاذ دور أكبر في صيانة صحتهم الذاتية وعادةً ما يعدّون مؤهلين لتدبير العِلَل (غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated) المزمنة chronic والناكسة recurrent (لا بمجرَّد الأعراض القصيرة الأمد) بعد التشخيص الطبـي المناسب مع نصيحة مهنية موسمية واحدة فقط، ومثال ذلك، استعمال مُحصِر المُستَقْبِلة H_2، وكورتيكوستيرويد موضعي ومضاد فطريات antifungal، ومانع حمل فموي. ويُعطَوْن معلومات كافية دون قصد وعلى نحو قابل للفهم فيسلّموا بعدم ملاءمة زياراتهم إلى الطبيب لشعورهم بإمكانية تدبُّر أنفسهم علاجياً وعلى نحو صحيح.

تؤدي استقلالية المستهلك الزائدة إلى إرضاء ما يلي:

- المستهلكين (كما سبق)،
- الحكومات (فاتورة دوائية أخفض)،
- الصناعة (أرباح)،
- الأطباء (إنقاص عبء العمل).

تُقيِّم الصناعة الصيدلانية وتتحمس إلى إمكانية امتداد استعمال المداواة الذاتية لجميع الأمراض القابلة للعلاج ذاتياً وعلى نحو كامن، وإلى إمكانية تجنُّب 100 - 150 مليون استشارة ممارس عام سنوياً (يبلغ عدد السكان في المملكة المتحدة 57 مليون نسمة). ولكن تُضاف أيضاً التكاليف إذ يوسِّع الصيادلة مسؤولياتهم في تزويد المعلومات.

يزداد تَقَبُّل السلطات المنظمة لتبديل الأدوية بوصفة prescription-only medicines (POM) الباقية حتـى الآن، لصالح المداواة الذاتية (المتاحة دون وصفة over–the counter, OTC, sale بوساطة الصيدليات (P) pharmacies أو سوق التجزئة (البيع العام). فتُعرَف العملية على أنها POM-OTC أو POM-P "switch "بدّالة" وتتطلب معايير قاسية من المأمونية.

تُعَدّ المداواة الذاتية ملائمة من أجل:
• التفريج القصير الأمد للأعراض حيث لا ضرورة للتشخيص الصحيح. • الحالات غير المصحوبة بمضاعفات لبعض الأمراض المزمنة الناكسة (التشخيص الطبـي السابق وإسداء النصيحة).

تعتمد مأمونية المداواة الذاتية Safety in self-medication (متطلّبات التجاوز) على أربعة بنود:

- *الدواء* وخصائصه المتأصلة inherent، وجرعته ومدة استعماله، التـي تتضمن قدرته على إحداث الاعتماد dependence.
- استنباط *التركيبة formulation* دون إجراء محاكمة منطقية ذهنياً، ومثال ذلك، الجرعة المنخفضة.
- إتاحة *المعلومات information* لجميع المشترين (مطبوعةً) ومراجعتها على نحو دقيق جداً (بوساطة فئة من مُستعملي كل دواء) لكسب ودّ مُستعمل الدواء ويجب أن تكون كافية لمجال عريض من الثقافات والقدرات الفكرية.
- *امتثال المريض.*

ينبغي أن يدرك الأطباء الأهمية المتزايدة للسؤال عن المداواة الذاتية أثناء أخذهم لتاريخ الدواء drug history.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Barach P, Small S D 2000 Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. British Medical Journal 320: 759–763.

de Craen A et al 1996 Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. British Medical Journal 313: 1624–1626

Editorial 1988 When to believe the unbelievable. Nature 333: 787 A report of an investigation into experiments with antibodies in solutions that contained no antibody molecules (as in some homoeopathic medicines). The editor of Nature took a three-person team (one of whom was a professional magician, included to detect any trickery) on a week-long visit to the laboratory that claimed positive results. Despite the scientific seriousness of the operation it developed comical aspects (codes of the contents of test tubes were taped to the laboratory ceiling); the Nature team, having reached an unfavourable view of the experiments 'sped past the [laboratory] common-room filled with champagne bottles destined now not to be opened'. Full reports in this issue of Nature (28 July 1988), including an acrimonious response by the original scientist, are highly recommended reading, both for scientific logic and

British Medical Journal 320: 768–770
Thomas K B 1994 The placebo in general practice. Lancet 344: 1066
Urquhart J 2000 Erratic patient compliance with prescribed drug regimens: target for drug delivery systems. Clinical Pharmacology and Therapeutics 67: 331–334
Vickers A 2000 Complementary medicine. British Medical Journal 321: 683–686
Vickers A, Zollman C 1999 Homeoepathy. British Medical Journal 319: 1115–1118
Volmink J, Matchaba P, Garner P 2000 Directly observed therapy and treatment adherence. Lancet 355: 1345–1350
Weingart S N et al 2000 Epidemiology of medical error. British Medical Journal 320: 774–777
Zollman C, Vickers A 1999 What is complementary medicine? British Medical Journal 319: 693–696 (and other articles in this series).

for entertainment. See also Nature 1994 370: 322
Ernst E, Thompson J 2001 Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. Clinical Pharmacology and Therapeutics 70: 497–504
Ferner R E 2000 Medication errors that have led to manslaughter charges. British Medical Journal 321: 1212–1216
Kleijnen J et al 1994 Placebo effect in double-blind clinical trials. Lancet 344: 1347–1349
Mead T (ed) 1998 Science-based complementary medicine. Royal College of Physicians of London; London
Meltzer M I 2001 Introduction to health economics for physicians. Lancet 358: 993–998 (and subsequent papers in this quintet).
Moynihan R et al 2000 Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. New England Journal of Medicine 342: 1645–1650
Reason J 2000 Human error: models and management.

الملحق 1: نموذَج منظمة الصحة العالمية لقائمة الأدوية الأساسية[1]

نعيد طباعة القائمة الحالية (بالإذن). فَعلى الرغم من إنشاء برنامج منظمة الصحة العالمية (تنقيح 1999) لمساعدة الدول الأقلّ تطوّراً على نحو خاص، باتَت هذه القائمة هامة وتعدّ دروساً لجميع المجتمعات التـي تواجه الآن مُشاكلات في تقديم الرعاية الصحية على نحو ميسور التكلفة اقتصادياً إلى الجميع. ونوصي قراءنا بدراسة هذه القائمة.

قد يُنظَر إلى قائمة الأدوية الأساسية على خلفية إتاحة الأدوية المسوَّقة في أنحاء العالَم. فيَجدُر بأي مجموعة وطنية أو محلية من العاملين الصحيين الذين يؤمل منهم تقديم كتيِّب وصفات لتوفيره لحاجات مجتمعهم الذاتـي، أن يطّلعوا جيداً على دراسة الاخراجة الحالية إضافةً إلى المصادر الأخرى.

يصف العمل المرجعي المعياري الرئيسي حوالي 62500 (Martindale 1996 The extra pharmacopoeia. 31st edn., pharmaceutical Press, London) مستحضراً أو مجموعة المستحضرات من 17 دولة مختلفة.

تُمثّل الأدوية الموسومة **Drug marked*** مثالاً عن مجموعة علاجية معيَّنة، أي يمكن للأدوية الأخرى المختلفة أن تخدم كبديل، بناء على خلفيات التكلفة مثلاً.

تستخدم *الأدوية المتمِّمة* ***Complementary*** عندما لا تتاح أدوية القائمة الرئيسية لسبب ما، أو عند وجود حالات طبية استثنائية، ومثال ذلك، المقاومة الجرثومية، والاضطرابات النادرة.

تَهجئة أسماء الأدوية. تستَنبطُ منظمة الصحة العالمية الأسماء الدولية غير مسجلة الملكية الموصى بها **recommen-ded International Nonproprietary Names (rINN)** فتعَدّ عالمية؛ إذ لا يسبب معظمها أي التباس، ولكننا نُقحِمُ أحياناً اسماً أو تهجئة بديلة.

لا يُناقش كل مَدْخل في هذه القائمة في هذا الكتاب. وبالعكس، قد يعطي الكتاب معالجات دوائية في حالات نوعية مختلفة عن الموجودة في هذه.

[1] WHO Drug Information Vol 13, No 4, 1999.

ملاحظات تفسيرية Explanatory notes

نطبع القائمة كاملةً.

1. المُبَنِّجات (المخدّرات) Anaesthetics

1.1 المبنجات العامّة والأكسجين General anaesthetics and oxygen

أثير ether، بَنج anaesthetic

هالوثان halothane

كيتامين Ketamine

أُكسيد النيتروز nitrous oxide

الأُكسجين Oxygen

* ثيوبنتال thiopental

2.1 المُبَنّجات الموضعية local anaesthetics

* بوبيفاكايين bupivacaine

* ليدوكايين lidocaine (لغنوكايين (lignocaine

دواء مُتمِّم COMPLEMENTARY DRUG

إيفيدرين ephedrine (في التخدير النخاعي أثناء التوليد للوقاية من هبوط ضغط الدم).

3.1 المُداواة السابقة للجراحة والتهدئة Preoperative medication and sedation والإجراءات القصيرة الأمد for short term procedures

أتروبين atropine

هيدرات الكلورال chloral hydrate

* ديازيبام diazepam

* مورفين morphine

* بروميثازين promethazine

2. المسكنات Analgesics، ومضادات الحمّى antipyretics، والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية nonsteroidal anti inflammatory drugs، والأدوية المستخدمة في معالجة النقرس gout، والعوامل المعدّلة للمرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية Disease-modifying agents used in rheumatic disorders (DMARDs)

1.2 اللاأفيونية المفعول **Non-opioids** والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs. حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين **aspirin**)
* إيبو بروفين **ibuprofen**
باراسيتامول **paracetamol**

2.2 المسكنات الأفيونية الفعل Opioid analgesics
* كودين codeine
مورفين morphine
الدواء المتمم
* بيتيدين pethidine

3.2 الأدوية المستخدمة لعلاج النقرس
آلوبورينول allopurinol
كولشيسين colchicine

4.2 الأدوية المعدّلة للمرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية
آزاثيوبرين azathioprine
كلوروكين chloroquine
سكلوفسفاميد cyclophosphamide
ميثوتريكسات methotrexate
بنسيلامين penicillamine
سلفاسالازين sulfasalazine

3. مضادات الأرَجيّة Antiallergics والأدوية المستخدمة في التآق anaphylaxis
كلورفينامين chlorphenamine
* ديكساميثازون dexamethasone
إبينفرين epinephrine (أدرينالين adrenaline)
هيدروكورتيزون hydrocortisone
بريدنيزولون prednisolone

4. الدرْياقات والمواد الأخرى المستخدمة في التسمُّم Antidotes and other substances used in poisoning

1.4 لا نوعية Nonspecific
* الفحم charcoal، عِرق الذهب المُنَشَّط activated ipecacuanha

2.4 نوعيّة Specific
أسيتيل سيستئين acetylcysteine
أتروبين atropine
غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate
ديفيرو كسامين deferoxamine (ديسفيرو كسامين desferrioxamine)
ثنائي المِرْكابرول dimercaprol
* ميثيونين DL-methionine
كلوريد الميثيل ثيونين methylthioninium chloride (زرقة الميثيلين methylene blue)
نالوكسون naloxone
بنسيلامين penicillamine
حديديك البوتاسيوم potassium ferric سداسي سيانوفرّات البلّوري المائي hexacyanoferrate (II) .2 H_2O (زُرقة بروسيا Prussian blue)
إيديتات الصودوديوم والكالسيوم sodium calcium edetate
نتريت الصوديوم sodium nitrite
ثيوسلفات الصوديوم sodium thiosulfate

5. مضادات الاختلاج/مضادات الصرْع Anticonvulsants/antiepileptics
كَرباماز يبين carbamazepine
* ديازيبام diazepam
إيثوسكسيميد ethosuximide
سلفات المغنـــزيوم magnesium sulfate
فينوباربيتال (فينوباربيتون) Phenobarbital (phenobarbitone)
فينيتوين Phenytoin
حمض الفالبرويك valproic acid
الدواء المتمّم
* *كلونازيبام* clonazepam

6. الأدوية المضادة للعدوى anti-infective drugs

1.6 طاردات الديدان Anthelminthics

1.1.6 طاردات الديدان المعويّة Intestinal anthelmintics
ألبندازول albendazole
ليفاميسول levamisole
* ميبيندازول mebendazole
نيكلوزاميد niclosamide
برازيكوانتيل praziquantel
بيرانتيل pyrantel

2.1.6 مضادات الفيلاريا Antifilarials
ثنائي إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine
إنفرمكتين ivermectin
الدواء المتمّم
سورامين الصوديوم suramin sodium

3.1.6 مضادات البلهارسيّات والأدوية المضادة للمثقوبات الأخرى Antischistosomals and other antitrematode drugs
برازيكوانتيل praziquantel
ثلاثي كلابيندازول triclabendazone
الدواء المتمّم
أوكسامْنيكين oxamniquine

2.6 مضادات الجراثيم Antibacterials

1.2.6 أدوية البيتا لاكتام Beta lactam drugs
* أموكسيسيلين amoxicillin
أمبيسيلين ampicillin
بنـــزيل بنسلين البينـــزاثين benzathine benzylpenicillin
بنـــزيل البنسلين benzylpenicillin
* كلوكساسيلين cloxacillin
فينوكسي ميثيل البنسلين phenoxymethylpenicillin
بروكايين بنـــزيل البنسلين procaine benzylpenicillin
إستطبابات مَقيّدة:
* أموكسيسيلين + *حمض الكلافيولانيك amoxycillin + clavulanic acid
سفتازيديم ceftazidime
* سفترياكسون ceftriaxone
إكيبينيم + سيلاستاتين imipenem + cilastatin

2.2.6 مضادات جراثيم أخرى other antibacterials

* كلورامفينيكول chloramphenicol
* سيبروفلوكساسين ciprofloxacin
* دوكس سيكلين doxycycline
* إريثرومايسين erythromycin
* جنتاميسين gentamicin
* مترونيدازول metronidazole
حمض الناليديكسيك nalidixic acid
نتروفورانتوين nitrofurantoin
سبكتينوميسين spectinomycin
* سلفاديازين sulfadiazine
سلفاميثوكسازول + تريميثوبريم
sulfamethoxazole + trimethoprim
تريميثوبريم trimethoprim

الدواء المتمّم

كلورامفينيكول chloramphenicol
كليندامسين clindamycin

استطبابات مقيّدة:

فانكوميسين vancomycin

3.2.6 الأدوية المضادة للجُذام Antileprosy drugs

كلوفازيمين clofazimine
دابسون dapsone
ريفامبيسين rifampicin

4.2.6 الأدوية المضادة للتدرُّن (المضادة للسُّل) Antituberculosis drugs

إيثامبوترول ethambutol
إيزونيازيد isoniazid
بيرازيناميد pyrazinamide
ريفامبيسين rifampicin
ستربتوميسين streptomycin

دواء مُتمِّم

تيواسيتازون: thioacetazone

3.6 الأدوية المضادة للفطريات Antifungal drugs

أمفوتريسين amphotericin B
* فلوكونازول fluconazol
غريزيوفولفين griseofulvin
نستاتين nystatin

الأدوية المتمّمة

فلوسيتوزين flucytosine
يوديد البوتاسيوم potassium iodide

4.6 الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral drugs

1.4.6 دواء مضاد للحَلأ (للهربس) antiherpes drug

اسيكلوفير acyclovir

2.4.6 الأدوية المضادة للفيروسات القَهقرية antiretroviral drugs

نيفيرابين nevirapine
زيدوفيرابين zidovudine

5.6 الأدوية المضادة للأولي antiprotozoal drugs

1.5.6 الأدوية المضادة للأميبة والمضادة لداء الجياردّيات Antiamoebic and antigiardiasis drugs

* دي لوكسانيد diloxanide
* ميترونيدازول metronidazole

2.5.6 الأدوية المضادة لداء اللّيشمانيات antileishmaniasis drugs

* أنتيمونيات الميغلومين meglumine antimoniate
بنتاميدين pentamidine

دواء مُتمِّم:

أمفوتيريسين amphotericin B

3.5.6 الأدوية المضادة للملاريا(أ) للمعالجة الشافية antimalarial drugs (a) for curative treatment

* كلوروكين بريماكين chloroquine primaquine
* كينين quinine

الأدوية المتمِّمة

* دوكسي سيكلين doxycycline
(للمعالجة فقط بالتوليف مع الكينين)
ميفلوكين mefloquine
*سلفادوكسين + بيريميثامين sulfadoxine + pyrimethamine

استطبابات مقيّدة

ارتيميثر artemether
أرتيسيونات artesunate

(ب) للوقاية for prophylaxis

كلوركين chloroquine
دوكسيسيكلين doxycycline
ميفلوكين mefloquine
بروغوانيل proguanil (للاستعمال فقط بالتوليف مع كلوركين)

4.5.6 الأدوية المضادة لداء المتكيّسات الرئوية والمضادة لداء المقوّسات Antipneumocystosis and antitoxoplasmosis drugs

بنتاميدين pentamidine
بيريمثامين pyrimethamine
سلفاميثوكسازول + تريميثوبريم
sulfamethoxazole + trimethoprim

5.5.6 الأدوية المضادة للمثقّبيّات (أ) داء المثقبيات الأفريقي Antitrypanosomal drugs (a) African trypanosomiasis

ميلارسوبرول melarsoprol
بنتاميدين pentamidine
سورامين الصوديوم suramin sodium

دواء مُتمِّم

إفلورنثين eflornithine

(ب) داء المثقبيات الأمريكي (= داء المثقبيات البرازيلي) American trypanosomiasis

بنزنيدازول benznidazole
نيفورتيموكس nifurtimox

6.6 منفّر الحشرات (طارد الحشرات) Insect repellent

ثنائي إيثيل تولوميد diethyltoluamide

7. الأدوية المضادة للشقيقة (الصداع النصفي) Antimigrain drugs

1.7 لمعالجة الهجمة الحادّة For treatment of acute attack

حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين)
acetylsalicylic acid (aspirin)
إرغوتامين ergotamine
باراسيتامول paracetamol

2.7 للوقاية For prophylaxis

* بروبرانولول propranolol

8. الأدوية المضادة للورَم والكابتة للمناعة

والأدوية المستخدمة في الرعاية المُلَطِّفة
Antineoplastic and Immunosuppressant drugs and drugs used in palliative care

1.8 الأدوية الكابتة للمناعة
Immunosupperssant drugs
* آزاثيوبرين azathioprine
* سيكلوسبورين ciclosporin (لزرع العضو organ transplantation)

2.8 الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic drugs
أسباراجيناز asparaginase
بليوميسين bleomycin
فولينات الكالسيوم calcium folinate
كلورامبيوسيل chlorambucil
كلوراميثين chlormethine
سسْبلاتين cisplatin
سِيكلوفُسفاميد cyclophosphamide
سيتارابين cytarabine
داكاربازين dacarbazine
دانوروبيسن daunorubicin
داكتينومايسين dactinomycin
* دوكسوروبيسين doxorubicin
إيتوبوزايد etoposide
فلوروبوراسيل flurouracil
ليفاميسول levamisole
مركابتوبورين mercaptopurine
ميتوتريكسات methotrexate
بروكاربازين procarbazine
فينبلاستين vinblastine
فينكريستين vincristine

3.8 الهرمونات ومضادات الهرمونات
Hormones and antihormones
* بريدينـــزولون prednisolone
تاموكسيفين tamoxifen

4.8 الأدوية المستخدمة في الرعاية المُلَطِّفة
Drugs used in palliative care
تُضَمَّن هذه الأدوية في الأقسام التصنيفية المناسبة لنموذج هذه القائمة وفقاً لاستخداماتها العلاجية، ومثال ذلك، المسكنات analgesics

9. الأدوية المضادة للباركنسونية
Antiparkinsonism drugs
* بيبريدين biperidin
ليفودوبا + *كاربيدوبا
levodopa + carbidopa

10. الأدوية المؤثرة في الدم Drugs affecting the blood

1.10 الأدوية المضادة لفقر الدم
Antianaemia drugs
ملح الحديدوز منفرداً ferrous salt
ملح الحديدوز منفرداً + حمض الفوليك
ferrous salt + folic acid
(المضافات التغذوية للاستعمال أثناء الحمل)
حمض الفوليك folic acid
هيدروكسوكوبالامين
Hydroxocobalamin
دواء متمِّم:
* حديد الدكستران iron dextran

2.10 الأدوية المؤثرة في التخثّر Drugs affecting coagulation
ديزموبريسين desmopressin
هيبارين الصوديوم heparin sodium
فيتوميناديون (الفيتامين K_1)
phytomenadione
سلفات البروتامين protamine sulfate
*وارفارين warfarin

11. منتجات الدم وبدائل البلازما Blood products and plasma substitutes

1.11 بدائل البلازما
* دكستران 70 dextran 70
* بولي جيلين polygeline

2.11 أجزاء البلازما للاستخدامات
ألبومين بشري human albumin
دواء مُتمِّم
* ركازة العامل الثامن factor VIII concentrate
* معقد العامل التاسع factor IX complex ركازة (عوامل التخثر الثاني II والسابع VII، والتاسع IX، والعاشر X)

12. الأدوية القلبية الوعائية
Cardiovascular drugs

1.12 الأدوية المضادة للذبحة Antianginal drugs
* أتينولول atenolol
ثلاثي نترات الغليسيريل؛ ثنائي نتْرات
*الإيزوسوربيد isosorbide dinitrate
* فيراباميل verapamil

2.12 الأدوية المضادة لاضطراب النظم
Antiarrhythmic drugs
* أتينولول atenolol
ديجوكسين digoxin
ليدوكايين lidocaine
فيراباميل verapamil
الأدوية المتممة:
إبينيفرين epinephrine (أدرينالين adrenaline)
إيزوبرينالين isoprenaline
* بروكايناميد procainamide
* كينيدين quinidine

3.12 الأدوية الخافضة لضغط الدم
Antihypertensive
* أتينولول atenolol
* كابتوبريل captopril
هيدرالازين hydralazine
* هيدروكلورثيازيد
hydrochlorothiazide
ميثيل دوبا methyldopa
* نيفيديبين nifedipnie
* ريزربين reserpine
الأدوية المتمّمة
برازوسين prazosin
* نتربروسيد الصوديوم sodium nitroprusside

4.12 الأدوية المستخدمة في فشل القلب
Drug used in heart failure
*كابتوبريل captopil

ديجوكسين digoxin
دوبامين dopamine
*هيدروكلورتيازيد
hydrochlorothiazide

5.12 الأدوية المانعة للخُثار
Antithrombotic drugs
حمض أسيتيل سالسيليك (أسبرين aspirin)
دواء مُتمِّم
ستربتو كيناز streptokinase

6.12 العوامل الخافضة للشحم lipid lowering agents
أظهَرَت مثبطات مُختزِلَة تميم الإنـــزيم
هيدروكسي ميثيل الغلوتاريل -3-hudroxy-
3-methy glutary1 Co enzyme-A-
reductase "HMG-Co-A reductase"
(وهي الستاتينات statins) أنها تُنقص وقوع
احتشاء عضل القلب myocardial
infarction القاتل والسكتة stroke ومعدّل
الوفيات mortality (لجميع هذه الأسباب)،
كما تُنقص الحاجة لجراحة مجازَة الشريان
التاجي coronary artery bypass. ولما
كان لا يوجد دواء مفرَد يُظهر أنه أكثر فعالية
على نحو معتد أو أنه أقلّ ثمناً بكثير من غيره
في هذه المجموعة، لذا لم يُضمَّن في نموذج
القائمة هذه؛ يجب أن يُقرَّر الدواء لأجل
استخدامه لمرضى الاختطار المرتفع على
المستوى الوطنـــي.

13. الأدوية المتعلّقة بطب الجلد (الموضعية)
Dermatological drugs (topical)

1.13 الأدوية المضادة للفطريات
Antifungal drugs
حمض البنـــزويك + حمض الساليسيليك
benzoic acid + salicylic acid
* ميكونازول miconazole
ثيوسَلفات الصوديوم sodium
thiosulphate
دواء مُتمِّم
سلفيد السيلينيوم selenium sulfide

2.13 الأدوية المضادة للعدوى -Anti infective drugs
* كلوريد الميثيل روزانيلين
methylrosanilinium chloride
(بنفسجية الجَنْطيان gentian violet)
*نيومَيسين + *باسيتراسين
neomycin + bacitracin
برمنغنات البوتاسيوم potassium
permanganate
سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine

3.13 الأدوية المضادة للالتهاب والمضادة للحكة Anti inflammatory and antipruritic drugs
بيتاميثازون betamethasone
* دهون الكالامين calamine lotion
* هيدروكورتيزون hydrocortisone

4.13 الأدوية القابضة Astringent drugs
ثنائي أستات الألمنيوم aluminium
diacetate

5.13 الأدوية المؤثرة على تمايز الجلد وتكاثره
Drugs affecting skin differentiation and proliferation
بيروكسيد البنـــزويل benzoyl peroxide
قطران الفحم coal tar
أنثرالين dithranol (=anthralin)
فلورويراسيل fluorouracil
* راتين البَيروج podophyllum resin
حمض الساليسيليك salicylic acid
يوريا (=كرباميد) urea

6.13 مبيدّات الجَرَب والعُنَيقات
Scabicides and pediculicides
* بنـــزوات البنـــزيل benzyl benzoate
بيرميثرين permethrin

7.13 العوامل المُحصِرة لفوق البنفسجية
Ultraviolet-blocking agents
الأدوية المتمّمة:
عامل موضعي للحماية من الشمس فعالية
تجاه فوق البنفسجية A, UVA, UVB على
شكل كريم cream، أو دهون lotion، أو
هلامة gel

14. العوامل التشخيصية Diagnostic agents

1.14 الأدوية العينية Ophthalmic drugs
فلوريسئين fluorescein
* تروبيكاميد tropicamidc

2.14 الأوساط المُباينة للأشعة Radio contrast media
* أميدو تريزوات amidotrizoate
سلفات الباريوم barium sulfate
* يوهيكزول iohexol
* حمض الأيوبانويك iopanoic acid
بروبيلودون propylidone (للإعطاء في
الشجرة القصبية فقط)
دواء مُتمِّم
* يوتروكسات الميغلومين meglumine
iotroxate

15. المطهرات Disinfectants and antiseptics

1.15 مطهرات الجروح Antiseptic
* كلورهِكسيدين chorhexidine
* إيثانول ethanol
* يود البولي فاينيل polyvidone iodine

2.15 مطهرات الأدوات Disinfectants
* مركب ذو أساس كلوري
كلوروزايلينول chloroxylenol
غلوتارال glutaral

16. مدرات البول Diuretics
* أميلوريد amiloride
* فورسيميد furosemide (فورسيميد
(frusemide
* هيدروكلور ثيازيد
hydrochlorothiazide
سبيرونولاكتون spironolactone
دواء مُتمِّم
* مانيتول mannitol

17. أدوية السبيل المعدي المعوي
Castrointestinal drugs

1.17 مضادات الحموضة والمضادات الأخرى للقرحة Antacids and other antiulcer drugs

هيدروكسيد الألومنيوم aluminium hydroxide

* سيميتيدين cimetidine

هيدروكسيد المغنـــزيوم magnesium hydroxide

2.17 الأدوية المضادة للقيء Antiemetic drugs

ميتوكلوبراميد metoclopramide

* بروميثازين promethazine

3.17 الأدوية المضادة للباسور Antihaemorrhoidal drugs

* مُبنِّج موضعي، قابض astringent ودواء مضاد للالتهاب.

4.17 الأدوية المضادة للالتهاب

هيدروكورتيزون

* سلفاسالازين sulfasalazine

5.17 الأدوية المضادة للتشنج Antispasmodic drugs

* أتروبين atropine

6.17 الملّيِّنات laxatives

* سَنَا (سنامكّي) senna

7.17. الأدوية المستخدمة في الإسهال diarrhoea

1.7.17 تعويض السوائل فموياً Oral rehydration

أملاح تعويض السوائل فموياً (محلول كهرلي- غلوكوزي – glucose (electrolyte solution

2.7.17 الأدوية المضادة للإسهال (أعراضياً) Antidiarrhoeal (symptomatic) drugs

* الكودين codeine

18. الهرمونات، والأدوية الغدّية الأخرى ومانعات الحمل Hormones, other endocrine drugs and contraceptives

1.18 الهرمونات الكُظرية والبدائل التخليقية Adrenal hormones and synthetic substitutes

* ديكساميتازون dexamethasone

هيدروكورتيزون hydrocortisone

* بريدنـــزولون *prednisolone* *دواء مُتمِّم*

فلودرو كورتيزون fludrocortisone

2.18 الأندروجينات Androgens

دواء مُتمِّم

ستوستيرون testosterone

3.18 مانعات الحمل Contraceptives

1.3.18 مانعات الحمل الهرمونية ايثينيل

* ايسترادیول + * ليفونورجيستريل ethinylestradiol + levonorgestrel

* إيثينيل ايستروادیول + نوريثيستيرون norethisterone + ethinylestradiol

ليفونورجيستريل levonorgestrel

دواء مُتمِّم

* ليفونور جيستريل

أستيات الميدروكسي بروجيستيرون medroxyprogesterone acetate

إنانتات النوريثيستيرون norethisterone enantate

2.3.18 لوالب رحمية Intrauterine devices

لولب نحاسي المحتوى copper-containing devices

3.3.18 الطُرق الحائلة Barrier methods

عازلات ذكرية condoms

مع مبيد أو بدونها spermicide

(نونوكسينول nonoxinol)

عوازل أنثوية diaphragms

مع مبيد للنطاف (نونوكسينول

(nonoxinol

4.18 الإستروجينات Estrogens

* إيثينيل إيسترادیول ethinylestradiol

5.18 الأنسوليات والعوامل الأخرى المضادة للسكري Insulins and other antidiabetic agents

* غليبينكلاميد glibenclamide

حقنة الإنسولين (الذوّاب) insulin injection

الأنسولين المتوسط الفعل intermediate-acting insulin

ميتفورمين metformin

6.18 مُحرّضات الإباضة Ovulation inducers

* كلوميفين clomifene

7.18 البروجستيرونات Progestogens

نوريثيستيرون norethisterone

دواء مُتمِّم

أسيتات الميدروكسي بروجستيرون medroxyprogesterone acetate

8.18 الهرمونات الدرقية والأدوية المضادة للدرقية Thyroid hormones and antithyroid drugs

ليفوثيروكسين levothyroxine

يوديد البوتاسيوم potassium iodide

* بروبيل ثيويوراسيل propylthiouracil

19. المناعيات Immunologicals

1.19 العوامل التشخيصية Diagnostic agents

توبركولين tuberculin، مشتَق بروتينـــي مُنَقّى purified protein derivative (PPD)

2.19 الأمصال والغلوبولينات المناعية Sera and immunoglobulins

الغلوبولين المناعي المضاد للمستضد D (بشري) anti-D immunoglobulin (human)

* الغلوبولين المضاد للكزاز (بشري) antitetanus immunoglobulin (human)

المصل المضاد للزُعاف antivenom serum

ضد ذيفان الخُناق diphtheria antitoxin

الغلوبولين المناعي، الطبيعي البشري

* الغلوبين المناعي لداء الكَلَب rabies

immunoglobulin

3.19 اللقاحات Vaccines

1.3.19 للتمنيع الشامل For universal immunisation

لقاح بـــي سي جي BCG
لقاح الخناق diphtheria
لقاح الشاهوق (السعال الديكي) pertussis
لقاح الكزاز tetanus
لقاح التهاب الكبد البائي hepatitis B
لقاح الحصبة measles
لقاح شلل الأطفال poliomyelitis
(=التهاب سنجابية النخاع)

2.3.19 لمجموعات نوعية من الأفراد

لقاح النـــزلة الوافدة influenza
لقاح التهاب السحايا meningitis
لقاح النكاف mumps
لقاح داء الكلب rabies
لقاح الحُميراء rubella
(الحصبة الألمانية) لقاح التيفود typhoid
لقاح الحمّى الصفراء yellow fever

20. مرخيات العضلات (الفاعلة محيطياً ومثبطات الكولينستيراز Muscle relaxants (peripherally acting) and cholinesterase inhibitors

* كلوريد الألكورونيوم alcuronium chloride
* نيوستيغمين neostigmine
بروميد البيردوستغمين pyridostigmine bromide
كلوريد السّاكساميثونيوم suxamethonium chloride
دواء مُتمِّم
بروميد الفيكورونيوم vecuronium bromide

21. مستحضرات طب العين Ophthalmological preparations

1.21 العوامل المضادة للعدوى Anti-infective agents

* جنتاميسين gentamicin
* إيدوكسوريدين idoxuridine
نترات الفضّة silver nitrate
* تتراسكلين tetracycline

2.21 العوامل المضادة للالتهاب

* بريدنيزولون prednisolone

3.21 المبنّجات الموضعية:

* تتراكايين tetracaine (أميثوكايين (amethocaine

4.21 الأدوية المُقبِّضة للحدقة والمضادة للزَرَق Miotics and antiglaucoma drugs

أسيتازولاميد acetazolamide
* بيلوكاربين pilocarpine
* تيمولول timolol

5.21 موسعّات الحدقة Mydriatics

أتروبين atropine
الدواء المتمِّم
إبينفرين epinephrine (أدرينالين (adrenaline

22. مُعَجِّلات الولادة ومضادات تعجيل الولادة Oxytocics and antioxytocics

1.22 معجّلات الولادة Oxytocics

* إرغومترين ergometrine
أوكسيتوسين oxytocin

2.22 مضادات تعجيل الولادة Antioxytocics

* سالبوتامول salbutamol

23. محلول للديال الصفاقي Peritoneal dialysis solution

محلول ديال داخل الصفاق (ذي تركيب ملائم)

24. أدوية المعالجة النفسية Psychotherapeutic drugs

1.24 الأدوية الذهانية المستخدمة في الاضطرابات Drug used in psychotic disorders

* كلوربرومازين chlorpromazine
* فلوفينازين fluphenazine
* هالوبيريدول haloperidol

2.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات المزاج Drug used in mood disorders

1.2.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الاكتئابية Drugs use in depressive disorders

* أميتربتيلين amitryptiline

2.2.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الثنائية القطب Drugs used in bipolar disorders

كربامازيبين Carbamazepine
كربونات الليثيوم lithium carbonate
حمض الفالبرويك valproic acid

3.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات القلق المعمَّم واضطرابات النوم Drugs used in generalised anxiety and sleep disorders

* ديازيبام diazepam

4.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الوسواسيّة القهرية ونوبات الهَلَع Drugs used in obsessive-compulsive disorders and panic attacks

كلوميبرامين clomipramine

25. الأدوية الفاعلة في السبيل التنفسي Drugs acting on the respiratory tract

1.25 الأدوية المضادة للربو Antiasthmatic drugs

* أمينوفيلّين aminophylline
* بيكلوميتازون beclometasone
إبينفرين (ادرينالين)
بروميد الإبراتروبيوم ipratropium bromide
* سالبوتامول salbutamol
ثيوفيللين theophylline
دواء مُتمِّم
* حمض الكروموغليكيك cromoglicic acid
(كروموغليكات الصوديوم sodium

cromoglycat

2.25 مضادات السعّال Antitussives

* ديكستروميتورفان dextromethorphan

26. المحاليل المُصَحِّحَة لاضطرابات الماء والكهارل والتوازن الحمض القاعدي و solutions correcting water electrolyte and acid-base disturbances

1.26 تعويض السوائل بطريق الفم Oral rehydration

أملاح الإمهاء الفموي (محلول غلوكوزي – كهرلي (glucose – electrolyt solution

كلوريد البوتاسيوم potassium chloride

2.26 حقناً parenteral

غلوكوز glucose

غلوكوز مع كلوريد البوتاسيوم glucose with sodium chloride potassium chloride

كلوريد الصوديوم Sodium chloride

كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate

* محلول مركّب من لاكتات الصوديوم compound solution of sodium lactate

3.26 متنوعات Miscellaneous

ماء للحَقْن

27. الفيتامينات والمعادن Vitamins and minerals

حمض الأسكوربيك ascorbic acid

* إرغو كالسيفيرول ergocalciferol

اليود iodine

* نيكوتيناميد nicotinamide

بيريدُكسين pyridoxine

* ريتينول (فيتامين A1) retinol

ريبوفلافين riboflavin

* فلوريد الصوديوم ثيامين (فيتامين B1) thiamine

دواء مُتمِّم

غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate

الملحق 2: الوصفة The prescription

تُعدّ الوصفة وسيلة يُؤتـــي بها المريض بأدوية لا تعدّ مأمونة للبيع مباشرةً إلى العموم. وتُنظَّم شاكلتها format رسمياً لضمان الدقة ولمراعاة المأمونية والنجاعة ولمنع سوء الاستعمال التحايلي؛ ثمّة تفاصيل كاملة في كتيبات الوصفات الوطنية توجب على الوصافين مسؤولية الشكوى منها.

تُعدّ وصفات الأدوية النقية أو مستحضرات كتيِّب الوصفات الوطنية البريطانية[1] British National Formulary (BNF) مُلبيَّة لمعظم الغايات تقريباً. يوضَع تركيب العديد من مستحضرات كتيِّب الوصفات الوطنية البريطانية هذه في الدساتير الرسمية، ومثال ذلك، دستور الأدوية البريطانـــي British pharmacopoeia (BP) إضافة لوجود العديد من دساتير الأدوية الوطنية والدولية.

لقد أهمل فن كتابة الوصفة الارتجالي التقليدي، الذي يوضحّ الدواء، والأساس base، والمادة المساعدة والمُصلِّحَة، والمُنَكِّهة والسواغ vehicle، كما أهمل استعمال اللغة اللاتينية. حيث تبقى بعض الاختصارات اللاتينية المحدَّدَة ملائمةً لنَقص بدائلها الإنكليزية (ولاسيما في المستشفيات حيث تُعطى التعليمات للممرضات لا للمرض). توجد هذه الاختصارات لاحقاً في قائمة، دون مصادقة أو عدم مصادقة.

> ينبغي أن تعرض المتطلبات البدئية للوصفة ما الذي يُعطى ولِمَن ومن وصفها، وأن تعطي تعليمات عن الكمية التـــي ينبغي تناولها في أوقاتها المحددة، وبأي طريق ولأي مدة أو الكمية الإجمالية، كما سنبينه لاحقاً.

1. التاريخ **Date**.
2. **عنوان الطبيب Address of doctor**.
3. **اسم المريض وعنوانه Name and address of patient**:

إنّ تحديد عمر المريض مرغوب أيضاً لأسباب المأمونية، ويعدّ متطلباً قانونياً في المملكة المتحدة للأطفال دون 12 عاماً.

4. ℜ

يعدّ ℜ رمزاً[2] سرياً لكلمة "خُذ Recipe" "خُذ أنت take thou"، الذي يُعَنوَن للصيدلي. وهو رمز تافه؛ لكنه بقي كصلة وجدانية مع الماضي، حيث اكتسب كثير من الأطباء رغبةً بريئة في كتابة هذا الرمز مع الزخرفة قبل اسم المستحضر المسجَّل الملكية مع إهمالهم لطبيعته الصحيحة.

5. **اسم الدواء وجرعته The name and dose of the medicine**.

الاختصارات Abbreviations. اختصر حين يوجد اختصار رسمي فقط. ولا تستعمل اختصارات غير رسمية أو تخترع من عندك؛ **من غير المأمون فعل ذلك.**

الكميات Quantities (تكتَب بعد BNF).

- 1 غرام أو أكثر: اكتب 1g وهكذا...
- أقل من 1g: اكتب ميلّي غرامات 500mg، لا 0.5g.
- أقل من 1mg: اكتب مكروغرامات، مثال 100 مكروغرام، لا 0.1mg.
- ينبغي أن يسبق النقطة العشرية الصفر من أجل الأعشار decimals إذ لا يوجد شكل آخر، ومثال ذلك، 0.5ml، لا 5ml. أو من أجل المجال range، 0.5 إلى 1.
- لا تختصر الميلّي غرام، والنانوغرام nanogram أو الوحدة unit.
- استعمل ميلّي لتر، مل ml أو مل ml، لا سنتـــي متْر مكعب (cubic centimeter, cc).
- أنظر لاحقاً من أجل المقاييس البلدية/المنــزلية.

---

[1] في متناول الأطباء الممارسين في خدمة الصحة الوطنية في المملكة المتحدة.

[2] مُشتق من عين إله الشمس ذي رأس الصقر Horus، إله الشمس المصري القديم.

وضِّح الجرعة وتكرارها؛ وفقاً للحاجة"، وحدِّد فاصلة الجرعة الأدنـــى minimum dose interval أو الجرعة العظمى maximum dose في اليوم.

6. **التوجيهات إلى الصيدلي Directions to the pharmacist**، عند وجوب الحذَر: "امزج"، "اصنع محلولاً". واكتب الكمية الإجمالية الواجب صرفها (عندما لا تُوَضَّح في البند 5 السابق)؛ أو مدة الإمداد.

7. **تُكتَب تعليمات المريض على حاوية الدواء بوساطة الصيدلي Instruction for the patient**. ولابدَّ من الإيجاز، والوضوح والدقة وهي هامةٌ هنا على نحو خاص. ومن الخطر التعويل على تذكير المريض بتعليمات شفوية. يوفِّر كتيِّب الوصفات الوطنية البريطانية BNF قائمة من اللصاقات labels الموصى بها "تحذيرية cautionary وناصحة من أجل الأدوية المصروفَة"، تُمَثِّل توازناً بين "القصيرة على نحو غير مفهوم والطويلة على نحو غير ملائم"، مثال، "لا توقِف هذا الدواء إلاّ بنصيحة الطبيب".

يستعمل الصيادلة مبادراتهم الذاتية في إسْداء النصيحة للمرضى هذه الأيام.

8. **توقيع الطبيب Signature of doctor**.

مثال عن وصفة Example of a prescription لمريض بسعال مزعِج غير مُنتِج unproductive cough.

1، 2، 3 كما هو آنفاً.

4. ℜ

5. لعوق الكودين BNF, Codeine Linctus 5مل.

6. اصرف 60مل.

7. اللصاقة Label: لعوق الكودين (أو) NP. خُذ 5مل مرتين في اليوم.

8. توقيع الطبيب.

يجب أن تطابق **الوصفات المنبثقة عن الحاسوب Computer-issued prescriptions** توصيات الهيئات المهنية. ويجب التوقيع على التبديل باليد (غير مرغوب) حين وقوعه.

حاويات الأدوية Medicine containers يتزايد استخدام الحاويات المُعادة الإغلاق ذاتياً reclosable المستعصية على عبث الأطفال. وكذلك الرُزَم المُنَفَّطَة blister packs، وتُصرَف في رُزَم البيع الأصلي للمصنعين وتحتوي كراسة معلومات المريض. وتُضاف هذه إلى التكلفة العلاجية، لكنها قد تُكسِب المال في النهاية (زيادة نجاعة الاستعمال، والمأمونية).

الأدوية غير المرغوبة Unwanted medicines ينبغي على المرضى إعادتها إلى المورِّد الأصلي لإتلافها.

الأدوية المسؤولة عن إحداث الاعتماد أو التـــي تكون موضوعاً لسوء الاستعمال Drugs liable to cause dependence تقع على عاتق الأطباء مسؤولية خاصة في التأكد من (1) أنها لا تحدث الاعتماد، (2) وأن المريض لا يزيد الجرعة مما يُحدِث الاعتماد، (3) أنها لا تستخدَم كمصدَر غير متعمَّد في إمداد المدمنين addicts. وتُطبَّق نُظُم خاصة بوصف الأدوية على كثير من مثل هذه الأدوية (أنظر كتيب الوصفات الوطنية البريطانية BNF).

المختصرات Abbreviations (أنظر أيضاً الأوزان والمقاييس).

a.c.: antr cibum	قبل الطعام
b.d.: bis in die	مرتين في اليوم (وتستخدم bid أيضاً)
BNF	كتيب الوصفات البريطانـــي (البريطانية)
BP	British pharmacopoeia دستور الأدوية البريطانـــي مدوَّنة الأدوية الصيدلانية البريطانية
BPC	British pharmaceutical codex
i.m	intramuscular بالحقن داخل العضل
IU	International Unit وحدة دولية
i.v	intravenous بالحقن داخل الوريد
NP	nomen proprium الاسم الأوَّل
o.d.	omni die كل يوم
o.m	omni mane كل صباح
o.n	omni nocte كل مساء
p.c.	post cibum بعد الأكل
p.o.	per os بالفم

بالطريق المستقيمي per rectum	p.r.

عند اللزوم: ويُفضَّل إضافة التكرار الأعظمي لإعادة أخذ الدواء، مثلاً، أقراص الأسبرين والكوديين،

1 أو 2 prn، كل 4 ساعات

p.r.n.: pro re nata

بالطريق المهبلي: per vaginam	p.v.

أربع مرات في اليوم (وتستعمل qid) أيضاً:

q.d.s quarter die sumendus

كُلّ: مثال، q.q.6.h = كل 6 ساعات	quaque و q.q. أو q.
كل 4 ساعات:	q.q.h: quarta quaque hora
كفاية، كاف:	q.s.: quantum sufficiat
يكرِّر: مثل rip.mist (ura) أعِدْ المزج	rep و repetatur
بالطريق تحت الجلد: subcutaneous,	s.c.

عند اللزوم: ومن المفيد اقتصاد المختصر .s.o.s على إعادة الوصفات مرة واحدة فقط واستعمال المختصر prn (وِفقاً للظروف) حين يُقصَد بإعادة الوصفة كثيراً

	s.o.s.: si opus sit
فوراً	stat: statim

ثلاث مرات في اليوم: Sumendus (وتستعمل tid أيضاً)

t.d.s: ter (in) die

الأوزان والمقاييس Weights and measures

قُدِّمت الجرعات في هذا الكتاب وِفقاً للنظام المتري، أو بالوحدات الدولية (IU) عندما لا تكون الجرعات المترية عملية.

المُكافئات Equivalents

1 لِتر (l أو L) = 1.76 باينت pint

1 كيلوغرام (kg) = 2.2 باوند (لِبرَة lb)

الاختصارات:

1 غرام (g)

1 ميلّلي غرام (mg) (1×10^{-3}g)

1 ميكروغرام[3] (1×10^{-6}g)

1 نانوغرام (1×10^{-9}g)

1 ديسي لِتر (dL) (1×10^{-1}l)

1 ميلّي لتر (mL) (1×10^{-3}l)

المقاييس البلدية/المنـــزلية Home/domestic measures.

إنَّ الملعقة المعيارية 5 مل والمحقنة الفموية المُدَرَّجة متاحة. ومن ناحية أخرى، تفي المقاربات التالية بالغرض:

1 ملعقة طعام = 14 مل ml (أو mL).

1 ملعقة حلوى = 7 مل ml (mL)

1 ملعقة شاي = 5 مل ml (mL)

النسب المئوية، والنسَب، والوزن في الحجم
Percentages, proportions, weight in volume

توسَم بعض محاليل الأدوية (مثال، المبنجات الموضعية، أبيفرين/أدرينالين) للاستخدام حقناً بأساليب عديدة: النسبة المئوية أو النسبة، أو بالوزن في الحجم (مثال، 1/1000, %0.1، 1 ميلي غرام mg لكل مل mL). وقــد تُجرى تخفيفات أيضاً بوساطة الأطباء في وقت استخدامها. وعادةً ما تكون هذه الأدوية خطرة في جرعتها المفرطة overdose لذا تكون الدقة الكبيرة مطلوبة، ولاسيّما المسؤولية عن الأخطاء المضروبة بالعامِل 10 التـــي يمكن أن تكون قاتلة fatal. وينبغي أن لا يشعر الأطباء بالإرباك[1] عندما لا يبدون واثقين من مثل هذه الحسابات (بسبب عدم تداولها على نحو متكرِّر)، ولكن ينبغي أيضاً أن يدركوا أن عليهم مسؤولية التحقُّق من نتائجهم مع زميل مؤهَّل أو صيدلي قبل التصرّف.

---

[1] تُذكر حالة استرواح صدر ضاغط tension penumothorax طارئة أثناء رحلة طيران عبر القارات، حيث صادف وجود جرّاحَيْن بين الركاب، فأُمِدّا بالليغنوكايين lignocaine 100 ميلّي غرام mg في 10 مل (من العتيدة الطبيّة للطائرة). كانا معتادان على التفكير في النسب المئوية لهذا الدواء "بسبب سخونة الموقف" لم يكن أي منهما قابلاً للاهتداء إلى التحويل الصحيح لهذه النسَب. تَصَرَّف جراح الصدر على نحو ناجح باستعمال حمّالة ملابِس سلكية كمبزَل trocar ("عُقِّمَت" في البراندي)، مستعملاً قثطار بولي urinary catheter. فبقي المريض على قيد الحياة في هذه الرحلة حيث أفاق في المستشفى. Wallace WA 1995 Managing in-flight emergencies: A personal account, British Medical Journal .311: 374

2

علم الأدوية السريري Clinical pharmacology

الملخص

يتضمن علم الأدوية السريري جميع مظاهر الدراسة العملية للأدوية في الإنسان. وغرضه توخّي المعالجة الدوائية المثلى حيث تُثبَت جدارته إلى مدى بعيد في الاستخدام العملي.

خضع علم الأدوية على مدى السنوات الحديثة إلى توسُّع كبير ناتج عن التكنولوجيا التي تسمح بفهم الفعل الجزيئي والقدرة على استغلال هذا الشأن. إذ تعد العقابيل الكامنة في المداواة هائلة. وهكذا تُعَدّ جميع الآليات (الطبيعية والباثولوجية) مع تعقيداتها الضخمة قابلة للاستعراف من حيث المبدأ. إذ يمكن صنع وتعديل واختبار ما يبدو غير نهائي تقريباً من المواد والنواقل transmitters والهرمونات الموضعية وعوامل نمو الخلية، لتوفير الناهضات agonists والناهضات الجزئية partial agonists والناهضات العكسية inverse agonists والضواد (المُناهضات) antagonists. أصبح التآثر interference مع العمليات المرضية الجينيّة genetic disease processes مُمكناً الآن. وستستحق الأعداد الكبيرة والمتزايدة من المواد الاستقصاء في المداواة وستستخدم في التبديل الفيزيولوجي لتلقي المزايا (الحقيقية أو المُتصوَّرة).

ولكن القدرة على الأذى، سواء أكانت متأصّلة inherent في المواد أم ناتجة عن سوء التطبيق البشري، تأتي مع جميع هذه التطورات وما تكمن فيها من الفوائد.

يتطلّب الاستخدام الناجح للقدرة المتنوعة (ولاسيما التكنولوجيا البيولوجية) فهماً للتعقيد الهائل لعقابيل *cones-quences التآثر*. ويُعَدّ التطوع لتعلُّم مبادئ علم الأدوية وأسلوب تطبيقها في حالات فرادية من شتى الأنواع اللامحدودة، حيوياً لنجاح دون ضرر. أي لتعظيم المنفعة وتصغير الاختطار. وهكذا يهتم اختصاص علم الأدوية السريري بجميع هذه القضايا. وهي موضوع هذا الكتاب.

لقد استدعى الدواء و"ثورة" المعلومات في العقود الستة الماضية المتآلفة مع الحاجة الطبية، وجود منهج دراسي هو علم الأدوية السريري. ويُعَدّ هذا المنهَج مفهوماً الآن على أنه رعاية صحية. وتخصُّص أكاديمي؛ وفي الحقيقة لا يمكن الآن اكتمال أي مدرسة طبية دون قسم department أو شعبة subdepart-ment لعلم الأدوية السريري.

ويقوم اختصاصيو علم الأدوية السريري بتوفير الحقائق والآراء *المفيدة* بغية توخي المعالجة المُثلى للمرضى. حيث يصبح النجاح العلاجي بالأدوية معتمداً أكثر فأكثر على مستخدم الدواء الذي يمتلك مخططاً تمهيدياً على الأقلّ لِفَهْم كلّ من الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والحرائك الدوائية pharmacokinetics. ويسهل اكتساب هذا المخطط التمهيدي. وعلى كل حال، قد لا يستطيع الأطباء البشريون والمهتمون الاستغناء عن المهارة العملية.

يوفّر علم الأدوية السريري الأسس العلمية لما يلي:
• المظاهر العامة للمعالجة الدوائية الرشيدة، والمأمونة والفعّالة. • المعالجة الدوائية للأمراض الافرادية. • إدخال الأدوية الجديدة.

كثيراً ما يُمارَس علم الأدوية بالتشاور مع اختصاصيِّين سريريين آخرين. وتشمل المظاهر الأكثر تفصيلاً ما يلي:

1. علم الأدوية Pharmacology

• *الديناميكا الدوائية Phamacodynamics*: كيف تؤثر

الأدوية، منفردة أو التوليف مع غيرها، في الجسم (اليافع، والكبير، والمعافى والعليل).

- *الحرائك الدوائية Pharmacokinetics*: الامتصاص absorption، والتوزع distribution، والإطراح excretion، أو كيف يؤثر الجسم السليم أو العليل على الأدوية.

2. التقييم العلاجي Therapeutic evaluation
- فيما إذا كان الدواء ذا قيمة.
- كيف يستعمل على الوجه الأفضل.
- التجارب العلاجية المنهجية.
- دراسات الرصد لكل من النجاعة والمأمونية (الآثار الضائرة): علم الأدوية الوبائي pharmacoepidemiology والتيقُّظ الدوائي pharmacovigilance

3. المراقبة Control
- وصف الدواء الرشيد وكتيّبات الوصفات.
- التنظيم الرسمي للأدوية.
- المظاهر الاجتماعية لاستعمال الأدوية ولسوء استعمال الأدوية.
- اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics.

إذا كان مرغوباً استفراد الاختصاصي الرائد في علم الأدوية السريري فهو بالتأكيد[1] Harry Gold (1899 – 1972) من جامعة Cornell في الولايات المتحدة الأمريكية، التي بيّنت لنا دراسته المؤثرة في الثلاثينيات 1930s كيف يكون اختصاصيّو علم الأدوية السريري. وقد كتب في عام 1952 مقالاً مفيداً:

> إن المطلوب هو مُحَقّق investigator من نوع خاص، لم يُعِدّه تدريبه على مبادئ علم الأدوية المخبرية وتقنياتها فحَسْب، لكنه يعرف الطب السريري كذلك. لا يفترق العلماء السريرون مبدئياً وبجميع أنواعهم عن اختصاصيّي البيولوجيا الآخرين؛ حيث يوضعون جانباً إلى حد ما فقط بوجود صعوبات ومحدوديات خاصّة، أخلاقية وعمليّة في السعي نحو المعرفة من الإنسان[2].

يبقى علم الأدوية العلم نفسه سواء أجرى استقصاء الحيوان أم الإنسان. وتزداد الحاجة إليه سريعاً، ويمكن لكامل المجتمع الآن وليس العلماء فقط، أن يروا وعوده في التحرر من الضائقة distress والموت المُبتَسَر أي المبكر وميادينه المستقبلية الأوسع. وتُضيف الأخطار المُصاحبة للأدوية (التشوهات الجنينية fetal deformities، والآثار الضائرة، والاعتماد

---

[1] Gold, H. 1952 "إنّ الإنسان هو دراسة خاصة بالجنس البشري" American journal of Medicine: 12: 619. وهذا العنوان مأخوذ من قصيدة "الإنسان الشاعر" Alexander Pope (وهو شاعر انكليزي، 1688-1744)؛ يتعلق التحوّل العظيم الوثيق الصلة بعلم الأدوية السريري الحديث والمعالجة الدوائية؛ تُفَضَّل قراءته جَهاراً سواء أكان القارئ منفرداً أم ضمن جماعة.

اعرف نفسك بنفسك، وافترض أن الله لم ينعم النظر بك إنّ الإنسان،
هو دراسةٌ خاصة بالجنس البشري،
ولقد وضع على هذا البرزَخ في حالة وُسْطى،
والحكمة من وجوده غامضة وعظيمة كثيراً:
مع معرفته الواسعة جداً، من أجل جوانب الشكوك لديه،
مع ضعفه الشديد، ومن أجل تباهيه الرواقي Stoic،
يتأرجح بين الريبة في أن يعمل أو يستريح؛
وهل يُصنف نفسه كَربّ أو شخص بهيميّ؛
وفي ريب من تفضيل العقل أو الجسد؛
ويولد لكن ليموت، ويفكّر لكن ليُخطئ؛
وعلى قدْر الإهمال يكون السبب،
سواءٌ أفكّرَ قليلاً جداً أم كثيراً؛
يلتبس عليه شواش التفكير والانفعالات جميعها؛
يبقى بنفسه مُسيئاً أو محرَّراً من الخطأ؛
مخلوق نصفه ليسمو والآخر ليهوي؛
يبقى السيد العظيم، ضحيّة من أجل الجميع وسيّدهم؛
الحاكم الفذُّ للحق، في الخطأ اللامحدود؛
والتسابيح الممجَّدة، ومَرَح العالَم، ولغزه.

[2] كان الفحص الذاتي على الدوام مَلْمَحاً لعلم الأدوية السريري. ففي مَسْح على 250 عضواً من الجمعية الهولندية لعلم الأدوية السريري Dutch Society of Clinical Pharmacology استثار 102 وكان 55 منهم قد أجروا تجارب سابقة على أنفسهم (من أجل الملائمة الواسعة (Van Everdingen et al 1990 Lancet 336: 1448). وقد حدث المثال المثير في اجتماع عام 1983 للجمعية البولة الأمريكية في Las Vegas، أثناء محاضرة عن النعوظ القضيبي المحرَّض دوائياً، حين ابتعد المحاضر قليلاً من وراء المنصّة ليثبت نجاعة هذه التقنية على نحو شخصي (Zorgniotti A W 1990 Lancet 336: 1200).

dependence) وحدها الحاجة إلى التطبيق النظامي والأخلاقي لهذا العلم بغية التطوير والتقييم والاستخدام السليم، أي: علم الأدوية السريري.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Brater D C, Daly W J 2000 Clinical pharmacology in the middle ages: principles that presage the 21st century. Clinical Pharmacology and Therapeutics 67: 447–450

Breckenridge A 1995 Science, medicine and clinical pharmacology. British Journal of Clinical Pharmacology 40: 1–9

Breckenridge A 1999 Clinical pharmacology and drug regulation. British Journal of Clinical Pharmacology 47: 11–12

Dollery C T 1996 Clinical pharmocology: future prospects for the discipline. British Journal of Clinical Pharmacology 42: 137–141

Grahame-Smith D G 1991 Clinical Pharmacology. Roles and responsibilities in academic research. British Journal of Clinical Pharmacology 32: 151

Laurence D R 1989 Ethics and law in clinical pharmacology. British Journal of Clinical Pharmacology 27: 715–722

Reidenberg M M 1999 Clinical pharmacology: the scientific basis of therapeutics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 66: 2–8

Walley T 1995 Drugs, money and society. British Journal of Clinical Pharmacology 39: 343–345

3

اكتشاف الأدوية وتطويرها Discovery and development of drugs

الملخص
• التطوير ما قبل السريري للدواء. يُعَد اكتشاف الأدوية الجديدة في المختبر تمريناً على التكهّن.   • تقنيات الاكتشاف. يسمح التحوير الجزيئي المعقد بتصميم دقيق لمواد علاجية جديدة وقوية وقد زادَت التكنولوجيات الحديثة من معدّل تطوير الأدوية القوية.   • الدراسات على الحيوانات والبشر.   • التكهّن prediction. تحدث إخفاقات في التكهّن، قد يُتَخلّى عن الدواء في أي مرحلة ويتضمن ذلك مرحلة بعد التسويق ويمد تطوير الدواء الجديد باهظ التكاليف جداً ويسوق هذا النشاط تجارياً.   • الأدوية والأمراض اليتيمة orphan.

التطوير ما قبل السريري للأدوية Preclinical drug development

حوّلت الفارماكولوجيا والكيمياء الدوائية الطب من مجرّد تمرين فكري على التشخيص إلى قوة قادرة على تفريج مرض الإنسان (CTDollery 1994)[1].

يُعَدّ تطوير الأدوية الجديدة تمريناً على **التكهّن** ضمن الدراسات المخبرية في المختبر in vitro وفي الجسم الحي in vivo (الحيوانات)، حيث تُنبِّئنا بالعامل agent الفاعل على الإنسان. وتستند المداواة الطبية إلى عمادين داعمين للفارماكولوجيا:

- **الانتقائية Selectivity**: يُحَصِّل على الأثر المرغوب وحده؛ "علينا تعلّم الغاية وتعلّم الغاية مع المواد الكيميائية" (Paul Ehrlich)[2].
- **الجرعة Dose**: تُقرِّر الجرعة وحدها أن شيء ما غير سام[3] (Paracelsus).

اعتمد الاكتشاف الرشيد للأدوية الجديدة منذ عقود على تعديل (تحوير) البنــى الجزيئية للعدد المتزايد من الوسائط mediators الكيميائية المعروفة، وكثيراً ما تكون الأسس الجزيئية الدقيقة لفعل الدواء غير معروفة، ويحتوي هذا الكتاب أمثلةً كثيرة عن أدوية قديمة لا تزال آلية تأثيرها غامضة. وأدى التطور في *الطب الجزيئي molecular medicine* (الذي يتضمن

---

[1] نحن ممتنون في هذا الفصل للأستاذ Professor Sir Colih Dollery لسماحه الاقتباس بصورة مباشرةً من خطابه الرسمي Harveian Oration، "الطب وثورة الفارماكولوجيا" Journa; of the Royal College of Physicians of London 28: 59-69 (1994).

[2] Paul Ehrlich (1845 – 1915)، وهو العالم الألمانـي الذي كان رائد الأسلوب العلمي في اكتشاف الدواء. حيث يُعَدّ المركب الزرنيخي العضوي رقم 606، الذي اختبره ضد الملتويات spirochaetes (على الحيوانات) دواءً ناجحاً (Salvarsan 1910)؛ ولقد استخدم هذا المركب ومركب آخر متفاوت الصغر ضد الزهري Syphillis إلى أن أُلغيا بعد اكتشاف البنسلّين عام 1945.

[3] كان (1493 – 1541) Paracelsus مشكلة جدلية حيث صُوِّر كمهمل ومتوهِّم. ولم يَنَل درجةً طبية؛ لقد أحرَق الأعمال الطبية الكلاسيكية (جالينوس Galen، وابن سينا Avicenna) قبل محاضراته في بازل Basel (سويسرا) إذْ كان عليه مغادرة المدينة إثر خلاف مع رجل الكنيسة الدائم حَوْلَ الأجور. توفي في سالزبرغ (النمسا) إمّا نتيجةً لانغماسه في السُّكْر أو جراء رميه من منحدر شاهق من قبَل رجل مأجور مستخدم من أطباء مَحَلّيين غيورين. ولكنه كان مُصيباً حول الجرعة dose.

تكنولوجيا الدّنا المأشوب (recombinant DNA) في العشرين سنةً الماضية إلى طُرُق جديدة في اكتشاف الدواء أي *علم الأدوية الوراثي*[4] ويشمل هذا المصطلح الواسع جميع المورثات في المجين genome التـي قد تُعَيِّن استجابة الدواء المرغوبة وغير المرغوبة وقد أعطى إتمام مشروع المجين البشري عام 2001 إلى تحديد 30000 هدف دوائي كامنٍ على الأقل مع أنّ وظيفة الكثير من هذه الجينات ما زالت غير معروفة. وقد تُصَمَّمْ الأدوية مستقبلاً وفقاً للنمط الجينـي الإفرادي، ولذا ستتحسن المأمونية والنجاعة.

تزداد فرص اكتشاف الدواء الجدير، أي الدواء الذي يفعل شيئاً ثميناً لم يكن غيره يفعله سابقاً (أو يعمل على نحو مأمون ما كان يُنجَز باختطار جوهري)، وتزداد الفرص بوجود برنامج متطور عن المعرفة الدقيقة على المستوى الجزيئي، عن العمليات البيولوجية المرغوب تبديلها. وتُعَدّ الأجور التجارية للمُنْتَج الناجح ضخمة جداً وتوفّر حافزاً للمطوِّرين للاستثمار والمجازفة بمبالغ مالية طائلة.

لقد ابتكرَت دراسات التنبيغ الإشعاري signal trans-duction، والأحداث الأساسية التـي تتخاطَب بها الخلايا، الواحدة مع الأخرى بتمريق transmit البروتينات داخل الخلية للإشارة signal من سطح الخلية إلى داخل النواة، وابتكرت أسلوباً جديداً تماماً لتطوير عوامل علاجية therapeutic agents يمكنها استهداف خطوات متميزة ومنعزله discrete في مسالك الجسم المفصّلة للتفاعلات الكيميائية، وهذه الفُرَص لانهائية[5].

ينبغي أن يُمَكّن الأسلوب الجزيئي في اكتشاف الدواء من "التسليخ الجزيئي molecular dissection" لأي عملية مرضية diseases process. وثمة زوج من العقابيل العاجلة imme-diate consequences لذلك هي:

- ستُنتَج أدوية وأهداف علاجية أقوى مِمّا يُمكِن تصديقه تجريبياً على الحيوانات والإنسان. ويمكن أن يؤدي الاختطار الإضافي في هذا الأسلوب "خط الإنتاج" إلى فقدان تكامل التخصُّصات الموجودة (الكيمياء، والكيمياء البيولوجية، والفارماكولوجيا)، وإلى النقص الإجمالي في فهم مساهمة العمليات الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية pathophy-siology في تأثر الدواء والمرض.
- يمكن استهداف الأدوية الجديدة نحو مجموعات مختارة من المرضى بالاستناد إلى وَضعهم الجينـي genetic make–up.

يُعَدّ هذا المفهوم "الدواء الصحيح للمريض المناسب" أساس *علم الوراثة الدوائي pharmacogentics*، حيث يعيّن التفاوت في استجابة الدواء بطريقة جينية. وقد اكتسب علم الوراثة الدوائي زخماً من التقدم الحديث في الوراثة الجزيئية molecular genetics والتتالي المَجينـي genome sequencing، بسبب ما يلي:

- التحرّي السريع لتعدد أشكال المورّث النوعي specific gene polymorphisms.
- معرفة المُتواليات الجينية genetics sequences للجينات المستهدفة target gene مثل تِلكْ المُرَمِّزة coding للإنـزيمات، وقنوات الأيون ion channels، وأنماط المُستَقْبِلات الأخرى المكتنَفَة في استجابة الدواء.

تُعَدّ توقّعات *علم الوراثة الدوائي* ونسله progeny أي علم تغاير *البروتينات الدوائي pharmacoproteomics* (فهم تأثيرات الدواء على تغايرات البروتين protein variants) رفيعة المستوى، وتتضمَّن:

- استعراف المجموعات الفرعية (الزُّمَيرات subgroups) من المصابين بمرض أو متلازمة استناداً إلى نمطهم الجينـي genotype.
- استهداف أدوية نوعية من أجل مرضى لديهم تغايرات جينية نوعية specific gene variants. وتتضمَّن عقابيل هذه التوقّعات.

برامج أصغر للتجارب السريرية، وفهماً أفضل للحرائك الدوائيـة والديناميكيـات dynamics وِفقاً للتغاير الجينـي

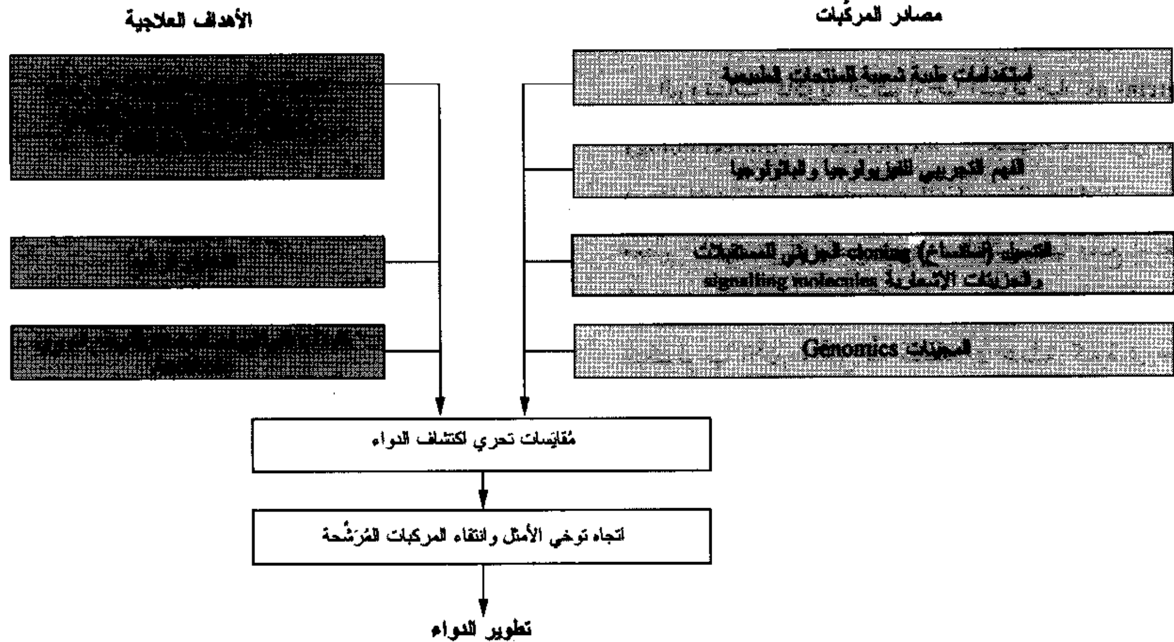
---

[4] هو مثال الفرصة ابتُكر بوساطة علم الوراثة الدوائي في إعلان من قبل شركة صيدلانية هامّة عن خطط البحث عن المجين genome البشري الكامل من أجل إيجاد السبب الجينـي genetic لعدم تحمُّل أحد أدويتها. فإذا ما تمّ ذلك فستزول التفاعلات الضائرة للدواء عملياً.

[5] Cullition BJ 1994 Nature Medicine I: I.

genetic variation ورَصْداً بسيطاً للأحداث الضائرة بعد التسوق. يكمُن التحدي الكبير في تعيين وظيفة كل مورِّث عديد الأشكال polymorphic gene (أو مُنتَج المورِّث gene product) ومدى امتلاكه أهمية فارماكولوجية أو سمِّيَّة. وقد حدثت مبالغات في بعض توقعات علم المجين الدوائي pharmacogenomics وعلم الوراثة الدوائي pharmaco-genetics: حيث يكون السلّم الزمني لإدراك التوقعات أطوَل من الاعتقاد البدئي على الأقل.

ومع هذا، يَخلق استغلال التكنولوجيات الجديدة أدوية أقوى، وسيُكْتَنَف أطباء أكثر في الاختبارات السريرية؛ ويحبذ أن يقوموا بالإطلاع على الأحداث والعمليات التي تسبق هذا الاكتناف.



الشكل 1.3: مصادر اكتشاف الدواء في السياق. تُختَبَر أنماط مختلفة من المركبات الكيميائية (أعلى اليمين) مقابل مقايسات بيولوجية وثيقة الصلة بالأهداف العلاجية، وتُشتَق من عدد المعلومات المحتملة (اليسار). ويُتَوَخّى الأمثل من المركبات بالتوجّه البدئي عبر عمليات التحرّي، وبالتخليق المضاهيء، وتُختَبَر الخواص الحرائكية الملائمة. ومن ثم تَدخُل المركبات المرشَّحة عملية تطوير تكتنف دراسات سمومية نظامية وتجارب سريرية.

يجري تطوير الدواء الحديث كما يلي:

- الفكرة أو الفرضية.
- تصميم المواد وتخليقها.
- الدراسات على النسج وعلى الحيوان كله (الدراسات قبل السريرية).
- الدراسات على الإنسان (دراسات سريرية) أنظر الفصل 4).
- منح ترخيص رسمي للقيام بالمطالبات العلاجية والبيع (أنظر الفصل 5).
- الدراسات ما عدا الترخيص (التسويق) عن المأمونية safety والمقارنات مع الأدوية الأخرى.

يتضّح من البيان التالي أنّ تطوير الدواء عملية شاقة جداً، وتقنية راقية وباهظة الثمن جداً. ويجب أن تتحمل التطويرات الناجحة (يتحوَّل 1% من المركبات المقدَّمَة للاختبار الكامل إلى أدوية مرخَّصَة فعلياً) تكلفة الإخفاقات[6] (99%). ويتضح

[6] تقدَّر تكلفة تطوير كيان كيميائي جديد new chemical entity (NCE) (جزيء جديد غير مُختَبَر على البشر سابقاً) من التخليق إلى التسويق (الاستعمال السريري العام) بحوالي 500 مليون دولار أمريكي؛ وقد تستغرق العملية ما يعادل 15 عاماً (تتضمن ما يصل إلى 10 سنوات من الدراسات السريرية) ويتعلق ذلك بمدّة براءة الاختراع وقابلية الربح النهائي؛ لا يقوم المطوِّر بالاستثمار ما لم يَرَ الربح في نهاية العملية. قد يفشل الدواء في أي مرحلة، بما فيها المرحلة النهائية منها، أي عند مرحلة هيئة التنظيم الرسمي بعد بذل جميع تكاليف التطوير المتعذّر تعويضها. وقد يفشل الدواء أيضاً (بسبب تأثيراته الضائرة) أثناء السنة الأولى بعد التسويق، وقد تندلع كارثة (في المكانة المرموقة والمال) للمُطوِّر ولبعض المرضى أيضاً.

أيضاً مَيل مثل هذه البرامج للاستخراج والإكمال فقط عندما تُدفَع المنظمات والأفراد ضمنها إجمالاً عبر التحفيز على النجاح وخدمة المجتمع ولكسب المال أيضاً.

تقنيات الاكتشاف TECHNIQUES OF DISCOVERY

(انظر الشكل 1.3).

تكنولوجيات حديثة، لم يُشعَر بوقعها على نحو كامل حتـــى الآن وتتضمن:

يسمح **التحوير الجزيئي Molecular modeling** المُسَاعَدْ بوساطة المبيانات الحاسوبية الثلاثية الأبعاد (التـــي تتضمن الواقع الافتراضي) بتصميم بنـــىً مستندة إلى جزيئات جديدة ومعروفة، لتحسين خواصّها المرغوبة وإزالة غير المرغوب منها، ولابتكار مركبات مستهدفَة عالية الانتقائية. يمكن ترتيب جزيئات البنـــى الجزيئية القادرة مبدئياً على الارتباط بمَقَرّ site مُفرَدْ بدرجة مرتفعة الألفة affinity.

تَكْتَنف **الكيمياء التوافقية Combinatorial chemistry** مزجاً عشوائياً ومصالبة أعداد ضخمة من لَبِنات البناء الكيميائية (حموض أمينية، نوكليوتيدات، وكيماويات بسيطة) لإنتاج "مكتبات" من جميع التوليفات combinations المحتملة. ويمكن لهذه التكنولوجيا توليد البلايين من المركبات الجديدة التـــي تُقيَّم مبدئياً باستعمال جهائز مَسْح فائقة السرعة مربوطة أوتوماتيكياً automated robotic، خلال هذه البلايين من المركبات، بحيث يمكنها التداول مع آلاف المركبات يومياً[7]. تستخدم هذه التحريات إنـــزياح اللجين الموسوم شعاعياً radio-Labelled ligand displacement على نُمَيطات المُستَقْبِلة receptor subtypes البشرية المفردة أو إنـــزيمات على الخلايا المنوّاة nucleated (حقيقية النوى eukaryotic). ويُستقصى المُرَكَّب كذلك باستعمال الطرق المخبرية التقليدية، عندما يُسَجل التحري screen استجابة إيجابية، ويجري التداول مع الجزيء لتحسين الانتقائية و/أو الفاعلية potency (راجع ما سبق).

البروتينات كأدوية التكنولوجيا البيولوجية Proteins as medicines: biotechnology تُستهدف البروتينات (مستقبلات الخلية Cell receptors، والإنـــزيمات) من قبل معظم الأدوية، وثمة نقص في هذه التكنولوجيا يَمْنَع استغلال البروتينات (والببتيدات) كأدوية حتـــى اليوم. وتتاح هذه التكنولوجيا الآن. ولكن ثمّة مُشكلات عملية كبيرة في جَلْب البروتينات إلى المقرّ المستهدف في الجسم (فهي تُهضَم عندما تُبلَع وتعبر الأغشية الخلوية بصعوبة).

تكتنف التكنولوجيا البيولوجية استعمال تكنولوجيا الدَنا الوراثية recombinant DNA technology/أو الهندسة الوراثية genetic engineering لتنسيل clone وتعبير express الجينات البشرية، على سبيل المثال في الخلايا المكروبية، أو *الاشريكيّة القولونية Escherichia coli* أو الخميرة yeast، أو الخلايا، بحيث تُصنَّع بروتينات لم تكن الكيماويات الطبية قادرة على تخليقها؛ وتُنتج أيضاً هرمونات وأدوية تلقائية autacoids بمقادير تجارية (مثل الأنسولين وهرمون النمو والإريثروبويتينات erythropoeitins وعوامل نمو الخلية cell growth factors ومنشطـــات البلازمينوجيـــن plasminogen activators والأنتروفيرونات interferons واللقاحات vaccines والأضداد

اكتسَبت النسخ المسروقة للملفات التنظيمية الكاملة قيمةً أساسية في السوق السوداء بالنسبة للشركات المنافسة التـــي استعملتها في تجاوُز المُطَوِّر الأصلي والحصول على ترخيص لجزئ molecule مَنْسوخ لم يُثبت بعد. وقد تكون الملفات ضخمة وتصل حتـــى مليون صفحة أو ما يكافئها الكترونياً، وتبدو الأخيرة ملائمةً جداً، إذ تَسْمَحٌ بالمسح والبحث العاجل والمباشر.

7 من السابق جداً لأوانه، الحديث عن نجاح هذه البرامج، ولكن يمكن أن تقترن تلقائية هذه المقايسات مع تلقائية مشابهة من حيث تخليق عوامل علاجية مشابهة وجديدة، وتَعِدُ بتسريع البحث في الاتجاهات الجديدة، وتعدُّ المقايسات خطوة ذات معدّل محدد في إدخال عوامل علاجية جديدة.

وستعتمد قيمتها في الطب على أهمية الآلية المعنية بالإمراض pathogenesis في عملية المرض. يخشى النقّاد من احتمال إنتاج أعداد هائلة من الأدوية أثناء البحث عن علاج لمرض ما (CT Doller، في نهاية الفصل). وسيزداد الطلب على الأشخاص المؤهلين للقيام بالتجارب السريرية، لتلبية هذا الطلب؛ تُعَدّ الأجور المالية للأشخاص المؤهلين بالتجارب السريرية كبيرة في عالم التنافس على إنتاج الدواء (أنظر أيضاً McNammee D 1995 .Lancet 345: 1167

التمنيعية المنشأ immune antibodies). وتُطوِّر *الحيوانات الطافرة Transgenic animals* (التـــي تستولد على نحو صحيح من أجل المورِّثة gene) كنموذَج للمرَض البشري ولإنتاج الأدوية أيضاً.

يُعَدّ تفاعل *سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR)* بديلاً للاستنساخ الجرثومي bacterial cloning، ويُعَدّ طريقة لتضخيم المورث gene amplification الذي لا يتطلّب خلايا حيّة؛ ويُجرى في المختبر in vitro ويمكنه إنتاج كميّات تجارية من أدوية بروتينية نقيّة (بطريقة مكلفة وفعّالة).

الأدوية الجينية Genetic medicine يجري تطوير قليلات النوكليوتيد التحليقيّة لتستهدف مقرّات موجودة على مُتواليات الدنا DNA sequences أو الجينات (الدنا ذو الطاقين double strand DNA: الأسلوب ثلاثي) أو الرّنا المرسال messenger RNA (الأسلوب المضاد للاتجاه النووي antisense approach) بحيث يحصل إحصار لإنتاج البروتينات المتعلّقة بالمرض. وتُقدِّم قليلات النوكليوتيد oligonucleotides هذه استباقات في معالجة السرطانات والفيروسات دون إيذاء النُّسج السليمة[8].

تُعَدّ المعالجة الجينية Gene therapy للاضطرابات الجينية البشرية "استراتيجية" يُعطى فيها حمض نووي، على شكل DNA عادة"، لتحوير modify الذخيرة الجينية genetic repertoire من أجل غايات علاجية"، ومثال ذلك، التليُّف الكيسي cystic fibrosis. إن عصر "المورِّث كدواء" واضح حولنا (RG Crystal). وتبقى بعض المشكلات هامّة؛ ولاسيما في طرق الإيتاء delivery. وتتاح ثلاث طرق وهي: حَقْن الدنا "المُعَرّى" naked DNA؛ واستعمال الفيروس كحاملٍ carrier مع الدّنا المُحتَضَن DNA incorporated في مجينه genome؛ أو الدّنا المُمَحفَظ DNA encapsulated ضمن جسيم شحمي liposome.

الفارماكولوجيا المناعيّة Immunopharmacology سَمَحَ فهم الأسس الجزيئية للاستجابات المناعية بتعريف آليات تعديل الوظيفة الخلوية بوساطة عددٍ كبير legion من الهرمونات الموضعية local hormones أو الأدوية التلقائية autacoids، في العداوى infections مثلاً وأمراض المناعة الذاتية auto immume disease ورَفض العضو المغروس organ transplant rejection. وتُمثِّل هذه العمليات أهدافاً للتدخل العلاجي. ومن هنا نشأت الفارماكولوجيا المناعية.

يسمح التطوير المقطعي بالإصدار البوزيترونـــي Positron emission tomography (PET) بقياسات حرائكية غير باضعة وأخرى ديناميكية دوائية لمَقَرّات لم تكن متيسِّرة سابقاً، ومثال ذلك، الدماغ عند البشر والحيوانات السليمة.

الأساليب الأقدم في اكتشاف الأدوية الجديدة التـــي لا تزال مستعملة تتضمن ما يلي:

- *النماذج الحيوانية للمرض البشري* أو المناظر عن هذا المرض وجميعها متباينة الصلة بالبشر.
- تُعَدّ *المنتجات الطبيعية* الأساس للعديد من الأدوية الحالية للألم والالتهاب والسرطان والمُشكلات القلبية الوعائية. وقد أنعَشَت التكنولوجيا الحديثة للتحري screening الاهتمام بهذا وشدَّدت على البحوث بوساطة الشركات الصيدلانية المتعددة الجنسيات التـــي تطوف العالم بحثاً في عدة اتجاهات، عن المكروبات (في التربة أو مياه البحر sewage وحتـــى عن الحشرات المدفونة في الكهرمان amber منذ 40 مليون عام) وعن الفطريات fungi والنباتات والحيوانات. وتُعَدّ الدول النامية في المناطق المدارية (بمواردها الطبيعية المفرطة النمو) أهدافاً دائمة لهذه البحوث، وتشكو الآن من الاستغلال ("السلب الجينـــي gene robbery"). ويتطلب العديد من هذه الدول الآن اتفاقيات المشاركة النظامية بالربح للسماح بمثل هذه البحوث.
- يُدْرَس *الطب الشعبـــي* من أجل الاتجاهات الممكنة للإفادة من المركبات الفعّالة.
- *التعديلات على بنـــى الأدوية المعروفة*؛ التـــي تميل بوضوح إلى إنتاج عوامل عديدة ذات خصائص رئيسية متشابهة، ولكنها قد تأتـــي بتحسينات تستحق العناء. ثمة شكاوى

[8] Cohen J S, Hogan M F. 1994 The new genetic medicine. Scientific American (Dec): 50 – 55.

كثيرة في هذا الجانب من نموذج: لقد طُوِّرَت الأدوية لي - أيضاً *ومن أجلي - مرة ثانية* (وكثيراً ما تكون الأسباب تجارية مَحْضَة).

- *التحري العشوائي Random screening* عن المنتجات المصنَّعة والطبيعية.
- *الاستعمالات الجديدة للأدوية الجاهزة مسبقاً في الاستعمال العام،* كنتيجة للمشاهدة الذكية أو السرنديبية[9] Serendipity، أو نتيجة المعرفة المتقدمة عن الآليات الجزيئية، مثال، الأسبرين من أجل التأثير المضاد للخثار antithro-mosis.

جودة الدواء DRUG QUALITY

يسهل على المُحَقّق أو الوصّاف، المهتم بالفارماكولوجيا وعلم السموم toxicology والمداواة نسيان الأهمية الرئيسية للمظاهر الكيميائية والصيدلانية حيث يُعَد الدواء أو المستحضر المَشُوبْ impure وغير الثابت سَيِّئ الاستعمال، إن بقاء الأدوية نقيّةً بعد 5 سنوات من التخزين في مناخات حارّة ورطبة يعدُّ مسألةً حيوية للمداواة. ويكون سجل المصنّعين الذين يوفرون ذلك مؤثراً.

الدراسات قبل السريرية على الحيوانات[10] Preclinical studies in animals

يجري القيام بالاختبارات التالية عموماً:

الديناميكيات الدوائية Pharmacolodynamics: لاكتشاف الأفعال الوثيقة الصلة بالاستعمال العلاجي المفترض، والتأثيرات الأخرى لِمجال من الجرعات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: لاكتشاف أسلوب توزُّع الدواء في الجسم ونبذه عنه.

السموميات Toxicology: لمعرفة إمكانية إحداث الدواء إصابة بالجسم وأسلوب ذلك (الاختبارات في المختبر وعلى الحيوانات السليمة):

- دراسات الجرعة المفردة (السمية الحادّة).
- دراسات الجرعة المتكرّرة (السميات تحت الحادة subacute والمتوسطة والمزمنة chronic أو الطويلة الأمد).

عادة ما تُنجَز الدراسات السمومية العامة على نوعين species قارض rodent وكلب dog. وتختلف المتطلّبات التنظيمية في أرجاء العالم، إلا أنه جرى وَضع تنسيق هام. وتُعطى متطلبات الدراسة على الجرعة المفردَة والمُكَرَّرة في (الجدولين 1.3 و2.3). وتُختار نُظُم التجريع dosing لإنتاج مجال من التراكيز البلازمية، بحيث يفوق التركيز الأعلى ما هو منجَز عند الإنسان بمرات عديدة.

تكتنف السموميات الخصوصية Special toxicology مناطق قد يحدث فيها حادث دوائي مروع على نطاق مادي؛ كلها تكتنف تآثراً مع المادة الوراثية أو تعبيرها expression في انقسام الخلية.

تُصَمَّم الاختبارات *التطفيرية Mutagenicity* (السمية الجينية genotoxicity) لاستعراف المركبات التـي قد تُحْدِث ضرراً جينياً genetic. ويجري التصرّف بمجموعة مترابطة ومعيارية من الاختبارات التـي تتضمن:

- اختبار الطفرة الجينية في الجراثيم، ومثال ذلك اختبار آيمز Ames test (لتحري العوامل المسرطنة).
- الاختبار في المختبر in – vitro للتقييم الصِّبغي cytogenetic للضرَر الكروموزومي في الخلايا الثديية أو مقايسة كيناز الثيميدين thymidine Kinase (tk) assasy في اللّمفوما الفأرية في المختبر in – vitro mouse lymphoma.
- الاختبار في الجسم الحي in – vivo من أجل الضرر الكروموزومي باستعمال الخلايا المكوّنة للدم haemopoietic في القوارض.

عادة ما يجرى إنجاز الاختبارين الأولين قبل التعرض للإنسان، ولكن يجب إكمالها جميعاً قبل دراسات المرحلة II.

---

[9] تُعَدّ السرنديبية Serendipity حقيقةً لصنع الابتكارات بوساطة الحصافة العامة sagacity أو بالصدفة أو بالحَظّ. وتُشتَق من حكاية الجن fairy حولَ ثلاثة أمراء في سرنديب (سري لانكا Sri lanka) كانوا يملكون هذه المَلَكَة faculty السعيدة.

[10] لا تستخدَم جميع الحيوانات كالفأر والجرذ والقدّاد hamster والخنـزير الغينـي والأرنب والقطة والكلب والنسناس (من أجل دواء واحد).

وقد تُطلَب اختبارات إضافية.

الجدول 1.3: متطلبات سمّية الجرعة المفردة والمتكررة، لدعم الدراسات على المتطوعين الأصحاء الطبيعيين (المرحلة 1) وعلى المرضى (المرحلة 2) في الاتحاد الأوروبي (EU)، والمراحل 3.2.1 في الولايات المتحدة الأمريكية USA واليابان[1].

مدة التجربة السريرية	المدة الأدنى لدراسات سمية الجرعة المكرَّرة	
	القوارض	غير القوارض
جرعة مفردة	2 أسبوع[2]	2 أسبوع
حتى 2 أسبوع	2 أسبوع	2 أسبوع
حتى 1 شهر	1 شهر	1 شهر
حتى 3 شهر	3 أشهر	3 أشهر
حتى 6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر
> 6 أشهر	6 أشهر	مزمن[3]

1. في اليابان يوصى بالتصرّف بدراسات سمية أطوَل مدّة كما هو معطى في الجدول 2.3. عند عدم وجود المرحلة 2 ذات مدّة مكافئة لتجارب المرحلة 3 من الخطة.
2. في الولايات المتحدة، تستطيع دراسات الجرعة المفردة المصمَّمة على نحو خاص مع فحوصات ممتدَّة أن تدعم الدراسات السريرية للجرعة المفردة.
3. قد تطلب السلطات التنظيمية دراسة مدها 12 شهراً، أو تقبل دراسة 6 أشهر، مُعيَّنة على أسس الحالة – فالحالة case-by-case basis، التجربة السريرية.

الجدول 2.3: متطلبات سمّية الجرعة المتكررة، لدعم دراسات المرحلة 3 في الاتحاد الأوروبي EU والتسويق في جميع المناطق[1].

مدة التجربة السريرية	المدة الأدنى لدراسات سمية الجرعة المكرَّرة	
	القوارض	غير القوارض
حتى 2 أسبوع	1 شهر	1 شهر
حتى 1 شهر	3 أشهر	3 أشهر
حتى 3 أشهر	6 أشهر	3 أشهر
> 3 أشهر	6 أشهر	مزمن[2]

1. عندما يوصى بالدراسة المزمنة على غير القوارض ويكون الاستعمال السريري >1 شهر.
2. قد تطلب السلطات التنظيمية دراسة مدها 12 شهراً أو تقبَل دراسة 6 أشهر، معيَّنة على أسس الحالة – إثر حالة case-by-case basis.

لا تُطلَب اختبارات **السرطنة carcinogenicity** (قدرة التورم oncogenicity) التي عادة ما تحدد قبل الدراسات الباكرة على الإنسان ما لَم نجد سبباً وجيهاً للشك بالدواء، ومثال ذلك، إذا كان اختبار توليد الطفرة mutagenicity غير مُرْضٍ؛ البنية الجزيئية، التي تتضمن المُسْتَقْلَبات المشابهة في الإنسان، تسبب الشك؛ أو عندما تزيد الدراسات الهيستوباثولوجية على الجرعة المتكررة عند الحيوانات من الشكوك.

وقد تُطلبُ اختبارات السرطنة بدرجاتها الكاملة (على مدى معظم حياة الحيوان) فقط عندما ينبغي إعطاء الدواء للإنسان لأكثر من عام، أو عندما يُماثِل الدواء مُسَرطناً carcinogen بشرياً معروفاً، أو إذا كان مُطَفِّراً mutagenic (في شروط وثيقة الصلة بالاستعمال البشري) أو عندما يمتلك فعلاً ناهضاً agonist هرمونياً نوعياً على عضو رئيسي.

قد يُسأل، لماذا ينبغي إعطاء أي مركب جديد للإنسان قبل إكمال الدراسات الرسمية للسرطنة بكامل تدريجاتها. فيأتي الجواب في كون الاختبارات على الحيوان مُنبئات غير أكيدة[11] بحيث يجعَل مثل هذا المطلَب تطوير الدواء باهظ الثمن اجتماعياً إلى درجة الضرر الخطير بالإنسان، وقد يستدعي إيقاف المجازفات المالية الضخمة غير المألوفة والقيِّمة. وعلى سبيل المثال، يحصل التخلي فعلياً عن الاختبارات الواجب إجراؤها على مركبات كثيرة جداً لأسباب أخرى. قد يبدو هذا صحيحاً أو خطأً، لكنه واقع الحال.

اختبار سمّيات المستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية Toxicology testing of biotechnology-derived pharmaceuticals لا يُعَدّ النظام المعياري للدراسات السمية ملائماً للمستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية. وسيعتمد انتقاء الأنواع species على تعبير expression المُسْتَقْبِلة receptor الوثيقة الصلة. وقد

[11] حصل تعليق تهكمي ساخر "سَرْدوني sardonic" على وثاقة الصلة بين الإنسان واختبارات السرطنة على الحيوانات، بوساطة مُحَقِّقين أحدثوا السرطان في الحيوانات باستعمال "الدايمات" الأمريكية American "dimes" (قطَع نقدية من فئة 10 سنتات) وبطاقات بلاستيكية أو بطاقات الائتمان. فأوصَوا حكومة الولايات المتحدة بحظر المال لأنه غير مأمون على البشر (Moore GE et al 1977 Journal of the American Medical Association 238: 397).

تُدرَس بروتينات نديدة homologus أو حيوانات طافرة transgenic مُعَبِّرَة expressing للمُستَقْبِلة البشرية، عندما لا تتاح الأنواع المناسبة. وقد تُطلَب دراسات مناعيّة إضافية وتُعَدَّل دراسات السمية الجينية genotoxicity والسرطنة carcinogenicity.

يجب تكثيف دراسات التوالد Reproduction studies

بسبب التنوع diversity والتحول في العمليات الفيزيولوجية التـــي قد تتأثر، لأن عقابيل الخطأ في هذا الحقل مروعة جداً. وتتضمن هذه الاختبارات، التأثيرات على الخصوبة fertility وعلى قدرة التوالد وعلى تخلُّق الأعضاء الجنينية fetal organogenesis وعلى النمو السابق والمحيط بفترة الولادة. وعادة ما تجري الدراسات على الثدييات، عادة الجرذ. ويجري استخراج دراسات التطوّر المضغي الجنيـــني embryo-fetal development على غير القوارض، وعادةً ما يكون الأرنب. تتضمّن دراسات التطوّر الآجل، النمو والسلوك والوظيفة الفكرية للذرية progeny وخصوبتها (التأثير على الجيل الثانـــي).

دراسات قابلية التَّحَمُّل الموضعي Local tolerability studies

يعطى دواء الاختبار بالطريق الفموي في معظم دراسات الجرعة الحادة والمتكررة. وتُطلَب دراسات إضافية عندما يكون الطريق السريري للإعطاء هو الحقن. وثمّة غرضان. الأول هو تعيين مدى كفاية إمتصاص الدواء، ومثال ذلك، بالاستنشاق، والثانـــي هو اختبار قابلية التحمّل الموضعي، ومثال ذلك، بطريق الجلد percutaneous أو بالوريد intravenous.

من الواضح أن جميع هذه الاختبارات المذكورة اعلاه تُكَوِّن جهداً مختبرياً رئيسياً يحتاج إلى مهارات علمية متنوعة وإلى مورد مالي هام.

الأخلاقيات[12] ETHICS

لن يقرأ أحد المخطط السابق بارتياح، وسيقرأه بعض الناس باشمئزاز. يلفت اختصاصيو السموم الخبراء الانتباه إلى ما يلي:

تستند معظم الاختبارات السمية (وهي موضع انتقاد أخلاقي على نحو خاص) وبحزم إلى الدراسات على الحيوانات الكاملة لأجل إمكانية الاقتراب إلى تعقيد التعضي في أجهزة الجسم البشري، إضافة لإمكانية اكتشاف أي عقابيل للامتصاص المتغيِّر وكذلك الاستقلاب والاطراح، ليس لإظهار التأثيرات السامة المباشرة فحسب، بل لإظهار تلك التأثيرات السامة الثانوية أو ذات الطبيعة غير المباشرة التي تُعزى إلى الشذوذات المُحَرَّضة بآليات متكاملة أو إلى التأثيرات البعيدة لمُستَقْلَب metabolite سام مُنتَج في عضو ما ويؤثر على آخر[13].

لا يعد استعمال الحيوانات مبرَراً على نحو إجمالي ما لم يُحصَل على نتائج مفيدة للإنسان. إنّ الحيوانات مشابهة للإنسان في مظاهر معروفة وكثيرة، لكنها غير ذلك في مظاهر كثيرة أخرى. ويجري تحديد أكثر لاختبارات التكهّن المخفضة ويزداد حذفها. وسيمضي وقت طويل قبل أن تُعَدّ الاختبارات في المختبر in-vitro صامدة بدرجة كافية لإزالة الحاجة للاختبارات على الحيوانات الكاملة، لكننا نرحب بالتقدم الذي يجري إنجازه باتجاه هذه الغاية. ولا يعد الحافز على إزالة الاختبارات على الحيوان الكامل أخلاقياً فحسب، بل اقتصادي أيضاً من أجل التكلفة الباهظة للحيوانات الكاملة، في تربيتها وإسكانها وحفظها صحياً. يوصي الاتحاد الأوروبـــي الباحثين باختيار طرق التجارب على الحيوان غير (الكامل) عندما تكون مُرضِية علمياً (و) ومتاحة عملياً بدرجة معقولة.

التكهُّن Prediction

غالباً ما يُشار إلى أن الدلائل الإرشادية التنظيمية ليست متطلبات قاسية لكي تطبَّق عالمياً. ومهما كان القصد، فهي تنـــزع إلى أن تُعامل كمتطلبات من الحد الأدنـــى فقط بسبب خوف مدراء البحوث من اختطار تأخير البرامج المتسِّقة الباهظة التكاليف عند الاختلاف حول النتيجة وعودهم إلى

---

[12] إنّ المناقشة الرائعة لهذه المسائل الأخلاقية موجودة في Paton W1984 Man and mouse. Oxford, London وفي Zbinden G 1990 Alternative to animal experimentation. Trends in pharmacological Sciences 11: 104

[13] J M, Lasagen L (eds) Pharmaceutical Medical. Arnold, London

المختبر، والتأجيل الناجم عن ذلك وفقدان المال أيضاً.

إنَّ معرفة *طراز فعل* الدواء الجديد والقوي وعلى نحو واضح وكبير، تُحَسِّن التكهّن من الدراسات الحيوانية بما سيحدث عند الإنسان. وينبغي الحصول على مثل هذه المعرفة عندما لا يكون ذلك عملياً؛ وكثيراً ما يعدُّ هذا سهلاً تماماً، لكنه يستحيل في أحيان أخرى. ولقد أُدخِلَت كثير من الأدوية على نحو مأمون من دون مثل هذه المعرفة، ولم يصنع اكتساب هذه المعرفة فرقاً هاماً على الدوام في استعمال هذه الأدوية، ومثال ذلك، مضادات المكروبات إذ يجري دمج الدراسات الفارماكولوجية مع دراسات اختصاصيّ السموم لبناء صورة عن تأثيرات الدوائية غير المرغوبة والمرغوبة.

يعرف *الـــمحقّقون* ***investigatores*** *في الاختبار الفارماكولوجي* ما يتطلعون إليه ويختارون التجارب التـــي تلبـــي أغراضهم.

أما في *الاختبار السمّي* فيمتلك المحققون أفكاراً أقل وضوحاً عمّا يتطلعون إليه؛ إذ يتحرّون عن الاختطار، وعن غير المتوقّع وغير المتكهّن، وعن الأشياء الروتينية الرئيسية والمحددة التـــي يجب عليهم إجراؤها. لهذا يعدّ اختبار السمية عرضةً للروتين والغفلة عن تلبية المتطلبات التنظيمية إلى مدى أكبر من ما هو في الدراسات الفارماكولوجية. وتُعَدّ القيمة التكهنية للسموميات الخاصة (الواردة سابقاً) خلافيّة على نحو خاصّ.

تعدّ جميع الأدوية سموماً عندما تعطى بمقدار وافٍ، ومَهَمَّة اختصاصيّ السموم استنتاج فيما إذا كان الدواء يعمل كسم للحيوانات وكيف يتم ذلك، وإعطاء الرأي عن الاعتداد الإحصائي significance للمعطيات في ما يتعلّق بالاختطارات التـــي تميل إلى الحدوث عند الكينونات البشرية. وستبقى هذه المهمة مستحيلة تقريباً إلى أن تتاح الإيضاحات الجزيئية عن جميع التأثيرات. إن اختصاصيي السموم في وضعٍ لا يحسدون عليه. فعندما يجري إدخال دواء مفيد على نحو مأمون يعّدون قائمين بواجبهم لا أكثر. لكنهم يُدعَون لإيضاح سبب وقوع الفشل في التكهُّن عندما يحدث حادث ما. وعندما يتكهنون بعدم مأمونية مركب كيميائي بالنسبة للإنسان على نحو خاص، فإن مثل هذا التكهن لا يُختبر أبداً.

الاستنتاج بناءً على الاختبار قبل السريري

CONCLUSION ON PRECLINICAL TESTING

يجري تطوير الأدوية للاستعمال الطويل الأمد في شروط بسيطة جداً أو نسبية، ومثال ذلك، القلق الخفيف minor anxiety، ويُقلّل هذا من استعداد المجتمعات الميسورة لتحمّل الانـــزعاجات الفيزيائية والفكرية الصغيرة، ومن الطلب والإمداد المتزايد من أجل أدوية أكثر مأمونية. ولا يُنقِص الاختطار في إدخال الأدوية الجديدة سوى المعرفة العميقة بالآليات الجزيئية. وتعد إخفاقات التكهن حتميّة أحياناً ويرافقها احتجاجات للجمهور عنيفة.

ولن تُستَخدم الموارد المحدودة من القدرة البشرية العلمية والأموال على أفضل مزاياها عندما يُسمح للصدمة العمومية، من قبل الناس حول الثاليدومايد thalidomide "الملحق" والأحداث المرافقة، بالتعبير عن نفسها ضمن القواعد والتعليمات الحكومية التـــي تتطلب الزيادة المفرطة في الاختبارات الباهظة التكاليف (يعدّ اختبار السمية باهظاً جداً)، وتميل كثير من هذه التنظيمات إلى الشك في أي شيء عدا الحيوانات المعنيّة. تمنَع مثل هذه السياسة المختبرات الصناعية من تكريس الموارد للاستقصاء عن الآليات الجزيئية لفعل الدواء، وفي معرفة أي من هذه الآليات المنفردة تَضَع الصحة مع المأمونية.

عندما يلبـــي الاختبار قبل السريري المطوَّر والوكالة التنظيمية الوطنية أو الدولية يكون الوقت قد حان لإعطاء الدواء للإنسان، وكذلك لإطلاق البرنامج التجريبـــي الذي يقرِّر فيما إذا كان الدواء drug دواءً drug فحسب (مادة علاجية ذات مخاطر) أو علاجاً medicin (دواءً مأموناً نسبياً). وهذا هو موضوع الفصل التالي.

الأدوية والأمراض اليتيمة

Orphan drugs and diseases

يُعَد اقتصاد السوق الحرّ مسؤولاً لترك الأمراض النادرة غير معالَجة، ومثال ذلك بعض السرطانات (في جميع الدول)

وبعض الأمراض الشائعة، ومثال ذلك العداوى الطفيلية (في الدول الفقيرة).

عندما لا يتطوَّر الدواء drug إلى دواء medicine قابل للاستعمال بسبب عدم قدرة المطوِّر تغطية التكاليف عندئذ يطلق على هذا الدواء بالدواء اليتيم وعلى المرض بالمرض اليتيم؛ والذي يُعاني هو يتيم الصحة[14]. لهذا يتحتم ترخيص الأدوية drugs من أجل الأمراض النادرة على قاعدة متطلبات أقل مما هو مثالي البيِّنة السريرية.

يقع علاج هذه الأوضاع على عاتق الحكومة نفسها في القيام بتطوير الدواء (الذي يحتمل أن يكون غير ناجع) أو بتقديم حوافز حكومية، ومثال ذلك، الإعفاء من الضريبة، وتقديم الإعانات المالية وحقوق التسويق الاستثنائية إلى الشركات الصيدلانية، وفي حالة الدول الفقيرة يحبَّذ تنفيذ برامج المساعدة الدولية؛ يجري الآن تنفيذ مثل هذه البرامج[15].

دليل القراءة الإضافية

GUID TO FUTURE READING

Banks R E et al 2000 Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. Lancet 356: 1749–1756

Beeley N, Berger A 2000 A revolution in drug discovery: combinatorial chemistry still needs logic to drive science forward. British Medical Journal 321: 581–582

Black J W 1986 Pharmacology: analysis and exploration. British Medical Journal 293: 252

Crystal R G 1995 The gene as a drug. Nature Medicine 1: 15

Di Masi J A 1995 Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. Clinical Pharmacology and Therapeutics 58: 1

Dollery C T 1999 Drug discovery and development in the molecular era. British Journal of Clinical Pharmacology 47: 5–6

Fears R, Robert D, Poste G 2000 Rational or rationed medicine? The promise of genetics for improved clinical practice. British Medical Journal 320: 933

Gale E A M 2001 Lessons from the glitazones: a story of drug development. Lancet 357: 1870–1875

Graeme-Smith D G 1999 How will knowledge of the human genome affect drug therapy? British Journal of Clinical Pharmacology 47: 7–10

Lachmann P 1992 The use of animals in research. British Medical Journal 305: 1

Lasagna L 1982 Will all new drugs become orphans? Clinical Pharmacology and Therapeutics 31: 285

Meyer B R 1992 Biotechnology and therapeutics: Experimental treatments and limited resources. Clinical Pharmacology and Therapeutics 51: 359

Roses A D 2000 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. The Lancet 355: 1358–1361

Smith A E 1999 Gene therapy — where are we? Lancet 354 (suppl 1): st1–4

Sykes R 1998 Being a modern pharmaceutical company. British Medical Journal 317: 1172

Wolf R C, Smith G, Smith R L 2000 Pharmacogenetics. British Medical Journal 320: 987–990

[14] تبلغ تكلفة علاج مريض بداء غوشيه المخزَّن للجُسَيْم الشحمي Gaucher's liposome storage disease الوراثي والنادر (داء غوشيه هو شحام الغلوكوزيل سيرا) بوساطة إنـزيم مهندَس وراثياً 145000 إلى 400000 دولار أمريكي سنوياً وفقاً لوخامة المرض. فمن ذا الذي يمكنه أو سيمكنه الدفع؟ وتحدث مواقف كثيرة من هذا القبيل.

[15] يُضفي التمييز الرسمي لحالة الدواء اليتيم في الولايات المتحدة الأمريكية (240 مليون نسمة) عندما يصيب المرض الوثيق الصلة بهذا الشأن أقل من 200.000 شخص؛ وفي اليابان (121 مليون نسمة) عندما يصيب المرض أقلّ من 50000 شخص.

4

تقييم الأدوية عند الإنسان

Evaluation of drugs in man

يجب أن نكون جَريئين في بحثنا عن الحقيقة؛ وإذا لم ننجح في إيجادها، فيجب، على الأقل أن نكون أقرب إليها من الحاضر (Galan AD130-200).

الملخص

يهتم هذا الفصل بالمعالجة الدوائية المرتكزة إلى البيّنة.

يجري إدخال أدوية جديدة بوساطة الدراسات الفارماكولوجية على أعداد زائدة من المتطوّعين الأصحاء و/أو المرضى لاكتساب معلومات كافية لتبرير الدراسات العلاجية الرسمية. وغالباً ما يكون كل منها تجربة مُعَشّاة ذات شواهد randomized controlled trial حيث يجري طرح سؤال مؤطر بدقة ويُجاب عنه عبر معالجة مجموعات متكافئة من المرضى بطرق مختلفة.

تُعَدّ موافقة المرضى المستنيرة (عن علم وإطلاع). مفتاحاً لأخلاقيات مثل هذه الدراسات، وكذلك التصميم العلمي الناجع والمُراجَع بوساطة لجنة أخلاقيات البحوث research ethics committee المستقلّة. وأما حسابات حدود الثقة confidence intervals والاعتداد الإحصائي statistical significance فهي العوامل التفسيرية الرئيسية لتحليل نتائج التجربة. وتراعى احتياجات الاعتداد السريري القوي من خلال حدود التجارب السريرية ذات الشواهد controlled clinical trials. ويفضَّل التعبير عن ذلك، لا بوضع الفروق بالنسبة المئوية فحسب، بل أيضاً بالفرق المطلَق أو المُتَبَدَّل reciprocal، وعدد المرضى الواجب معالجتهم للحصول على النتيجة المرغوبة. وقد تتضمّن النتيجة كلاً من النجاعة efficacy والمأمونية safety.

إن دراسات الترصد surveillance والتبليغ بالتقارير عن التفاعلات الضائرة العفوية تُعَيِّن الشاكلة السريرية للدواء ومن ثَمَّ تتحرّى عن الأحداث الضائرة النادرة. وتُعَدّ التجارب الإضافية لمقارنة الأدوية medicines الجديدة مع تلك الموجودة، مطلوبة أيضاً. وتُشكّل هذه أُسُس مقارنات الفاعلية والمردود.

تتضمن الموضوعات ما يلي:

- المداواة التجريبية.
- أخلاقيات البحوث.
- الإدخال الرشيد للدواء الجديد.
- الحاجة إلى الإحصائيات.
- أنماط التجارب: التصميم design، الحجم size.
- تحليل ميتا Meta – analysis
- علم الأدوية الوبائي pharmacoepidemiology.

المداواة التجريبية

Experimental therapeutics

تتنامى مشكلة من ستُختبر الأدوية عليهم كلّما ازداد عدد الأدوية الكامنة إنتاجاً. ثمّة مجموعتان رئيستان هما: المتطوعون الأصحّاء والمرضى (إضافة للمرضى غير المتطوعين، نادراً). تساعد الدراسة على المتطوعين الأسوياء في تعيين المأمونية وقابلية التحمّل والحرائك الدوائية، ويضاف تعين التأثير الديناميكي من أجل بعض الأدوية، ومثال ذلك، مضادات التخثر anticoagulants والعوامل المبنّجة. ولا يمكن استقصاء التأثير الديناميكي وكذلك الفاعلية العلاجية لمعظم الأدوية إلاّ على المرضى، ومثال ذلك، أدوية الباركنسونية والأدوية المضادة للمكروبات. تُعَدّ المجموعتان الرئيستان السابقتان من الأشخاص متكاملتين. ولا يمكن استثناؤهما بطريقة تبادلية في تطوير الدواء. ويُعَد إدخال العوامل الجديدة إلى أي من

المجموعتين ذا مُشكلات أخلاقية وعلمية.

ينبغي للأطباء امتلاك الأساس المعرفي وتطبيق مبادئ المداواة التجريبية نظراً لوجود أربعة أسباب رئيسية وهي:

1. ينبغي أن يستند الانتقاء الأمثل لجرعة الدواء النوعية الموَّجهة لمريض نوعي على بحث سريري جيد. ويعد إعطاء أي دواء جديد للمريض تمريناً في المداواة التجريبية.
2. يجري اكتناف الأطباء شخصياً وعلى نحو متزايد.
3. يُعَدِّل البحث العلاجي الجيد الممارسة السريرية.
4. توفِّر مثل هذه الدراسة تمريناً في التفكير الأخلاقي والمنطقي.

لا يمكن للأطباء ببساطة، القراءة بالتفصيل وتقييم ما ينفعهم من جميع الدراسات المنشورة (عادةً بالمئات) والتي *قد* تؤثر على ممارساتهم. لذا يتجهون إلى مقالات بحثية متخصِّصة وملخصات[1] تتضمن تحليل ميتا كدليل، ومع هذا يجب على القراء الاقتراب من تلك المقالات والملخصات بأسلوب نقدي.

كثيراً ما يُتَّهَمْ الطب الحديث بالتطبيق القاسي للعلم على المشكلات البشرية وبإنقاص مرتبة الاهتمام الفردي على أفراد المجموعة (المجتمع)[2]. تتطلب الهيئات التنظيمية الرسمية تقييماً علمياً للأدوية. ويحتاج مطوّرو الأدوية إرضاء المنظمين الرسميين ويسعون أيضاً إلى إقناع المهن الطبية المتزايدة التعقيد لوصف منتجاتهم. ويُعَدّ المرضى أيضاً بعيدين الآن أكثر عن الدراية بمزايا أدويتهم ومحدودياتها بالمقارنة مع مثل ما اعتادوا سابقاً. ولهذه الأسباب، يميل التقييم العلمي للدواء كما هو موصوف هنا إلى الزيادة في الحجم وسيُحَمَّل الأطباء المُكْتَنِفون المسؤولية تجاه أخلاقيات ما يفعلونه، حتــى ولو لم يؤدوا دوراً شخصياً في تصميم الدراسة.

لذا سنوفّر مناقشة موجزة عن بعض المظاهر الأخلاقية الوثيقة الصلة (ولاسيما التجارب المعشاة ذات الشواهد randomized controlled trial).

البحث[3] الذي يكْتَنِف البشر
RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

يمكن القيام بالتمييز بين:

- **العلاجي Therapeutic**: الذي قد يمتلك تأثيراً علاجياً فعلياً مما يتيح معلومات يمكن استعمالها لمساعدة الأشخاص المشاركين كذلك،
- **اللاعلاجي Nontherapeutic**: الذي يتيح معلومات لا يمكن استعمالها مباشرة على الأشخاص، ومثال ذلك، المتطوعون الأصحاء دائماً، والمرضى كثيراً.

يُعَدّ هذا عزلاً اصطناعياً إلى حد ما، لأن بعض التجارب "العلاجية"، أي التــي تكتَنف استعمال أدوية فاعلة جديدة، قد لا يكون لها منفعةً علاجية للمشاركين عبر تصميمها والقصد منه. قد تستعمل، على سبيل المثال، دراسة مجال

[1] ان العديد من المقالات (توجد مجلات كاملة مكرّسة للمراجعة) ذات جودة ضعيفة، إنها فقط لمجرد التبليغ عن آراء المؤلفين الأصليين بأسلوب غير نقدي. ولكن ينبغي توفير المراجعة النقدية العالية الجودة. لهذا انطلقت مجلة عنوانها الطب المستند إلى البيّنة Evidence Based medicine – في عام 1995.

[2] يعد دليل الباحثين في هذا الشأن واضحاً. ويُصَرِّح إعلان هلسنكي (أدينبرا Edinburg تنقيح عام 2000) للجمعية الطبية العالمية Word Medical Association بما يلي"... ينبغي أن تحوز الأمور المتعلقة بالكينونة السلمية للموضوع الإنســاني على الأسبقية في اهتمامات العلم والمجتمع".... وتُصَرِّح أيضاً المقالة 7 من الميثاق الدولي للحقوق المدنية والسياسية للجمعية العامة للأمم المتحدة المقرّر عام 1966" لا يجوز إخضاع أي شخص للتجريب الطبــي أو العلمي دون موافقته المستنيرة. هذا يعنــي تأهيل الأشخاص لمعرفة إجراءات إدخالهم في البحث والاعتقاد بعدم ضرر هذا البحث. ولكن، يوجد أشخاص لا يَعْطون موافقة (عن علْم)، ومثال ذلك، الشخص الخرِف demented. تُدرَك الآن الحاجة إلى إجراءات لمثل هذه الحالة، حيث يوجد بيان متفق عليه مفاده أن هؤلاء المرضى وهذه الأمراض هُم أيتام المعالجة ما لم تجرى البحوث.

[3] يستمر تعريف البحث في حلب الصعوبات. يُشتَق التمييز بين البحث الطبــي والممارسة الطبية المبتكرة، من القَصْد أو النية. ففي الممارسة الطبية يعد جوهَر القصد إنتفاع المريض الإفرادي المستشير للطبيب السريري، وليس لاكتساب المعرفة عن المنفعة العامة، لذا قد تنشأ مثل هذه المعرفة على نحو عارض من الخبرة السريرية المكتسبة. أما في البحث الطبــي فيكون القصد الأوّلي هو تقدم المعرفة، وهكذا قد ينتفع المرضى على نحو عام، قد ينتفع المريض الإفرادي مباشرةً أو لا ينتفع Royal College of Physicians of London 1996 Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects.

جُرَعي من دواء خافض لضغط الدم أربعة جرعات، يُتوقع كون إحداها منخفضةً جداً وأخرى مرتفعة جداً، بغرض وصف شكل منحنـى الجرعة – الاستجابة ووضعه. وأكثر من ذلك، كثيراً ما تكون مثل هذه التجارب قصيرةً جداً لجلب منفعة مُستدامة للمشاركين حتـى إذا جرى انتقاء الجرعة الصحيحة.

قد يكون البحث *تجريبياً* أيضاً (ويكتنف تدخلات مزعجة نفسياً أو باضعة جسدياً) أو لمجرد المشاهدة (كثيراً ما تدعى غير تداخلية noninterventional) (بما في ذلك الدراسات الوبائية epidemiology).

أخلاقيات البحث على البشر[4]

Ethics of research in human

يمتلك الناس الحق في الاختيار من أجل أنفسهم سواء" أشاركوا في البحث أم لا، أي، إن لديهم الحق في التقرير الذاتـي (المبدأ الأخلاقي في الاستقلالية autonomy). وينبغي أن يعطى الناس أي معلومات ضرورية للقيام بالاختيار والموافقة المستنيرة والحق في الانسحاب في أي مرحلة.

تبدو مسألة *الموافقة*[5] (المستنيرة) ضخمة في مناقشات أخلاقيات البحث الذي يكتنف البشر، وهي الشأن الرئيسي للجان أخلاقيات البحوث Research Ethic Committees التـي تهتم الآن بأمثولات "norm" البحث الطبـي.

لا يحبِّذ بعض الناس كلمة "تجربة experiment" في ما يتعلّق بالإنسان، معتقدين أن مجرد استعمالها يقتضي درجة من عدم الملائمة في ما يجري عمله. لذلك ينبغي أن يدرك الجميع المعنى الحقيقي للكلمة، "والتأكيد أو الاستبدال بكلمة محاولة[6] أو محاكمة أو تجربة trial"، حيث تشتق منافع الأدوية الحديثة وعلى نحو كامل تقريباً من التجريب ولا يمكن فصل بعض الاختطار عن التقدم الطبـي الضخم. ويستند الإجبار الأخلاقي عند جميع الأطباء في أنه ينبغي عليهم أثناء تأكيدهم على رغبتهم في مساعدة المرضى (المبدأ الأخلاقي من *المنفعة*) أن لا يسمحوا لأنفسهم أبداً بتعريض الفرد الذي ينشد مساعدتهم لأي مساوئ (المبدأ الأخلاقي *لعَدَم – الإيذاء non –maleficence*) وليس "للعالم أو طبيب الحق في اختيار مَرضى المجتمع"[7].

من الطبيعي إنجاز التجربة العلاجية فقط عندما لا يعرف الأطباء حقاً أيّ المعالجات أفضل، وعندما يجري تحضيرهم لسحب المرضى إفرادياً أو لإيقاف كامل التجربة عند اقتناعهم في أي وقت أن هذا لمصلحة المرضى فيجب أن يفعلوه.

عندما لا يعرَف بدقّة أن إحدى المعالجات أفضل من الأخرى، أي، عندما يوجد *توازن*[8]، لا يجري فقدان شيء في النظرية على الأقلّ عبر المرضى المختارين عشوائياً المعارضين للمعالجات موضِع الاختبار، إذ يهتم أي شخص بوجوب تبنـي العلاجات الجيّدة والتخلي عن المعالجات السيّئة قدر الإمكان. وبالطبع، يصعب كثيراً تبرير المعالجة الجيدة إذا كانت المعالجات الموجودة جيدة مقارنةً مع كونها سيئة، ويحتمل أن تتنامى هذه الصعوبة. وهذا يتطلب موازنة احتياجات مرضى المستقبل الذين قد ينتفعون من نتائج

---

[4] أنظر الدلائل الأخلاقية الدولية للبحوث الكيميائية البيولوجية التـي تكتنف البشر من أجل تفاصيل الممارسة المكثّفة؛ التـي قام بإعدادها مجلس المنظمات الدولة للعلوم الطبية Council for International organization of Medical Science (CIOMS) بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية (WHO): جنيف، (1993، مع التنقيحات). (تتاح منشورات WHO في جميع الدول الأعضاء في الأمم المتحدة UN)، انظر أيضاً دليل الممارسة السريرية الجيدة. المؤتمر الدولي الدليل الإرشادي حول المواءمة الثلاثي الأجزاء Harmonisation Tripartite Guideline. واللجنة الأوروبية للمنتجات الدوائية المسجلة الملكية EU Committee on Proprietary Medicine Products (CPMP/ICH135/95). وأيضاً: Smith 1999 Ethics in Medical research A Handbook; of Good Practice. Cambridge University Press Cambridge.

[5] تبدو إجراءات الموافقة المستنيرة مثل المعلومات حول احتمالات الخطر أكبر في البحث اللاعلاجي مقارنةً مع ما تبدو عليه هذه الإجراءات في الممارسة الطبية.

[6] معجم أكسفورد الإنكليزي Oxford English Dictionary.

[7] Kety S, Quoted by Beeher HK 1959 Journal of the American Medical Association 169: 461

[8] يوجد جدل حول هذا الموقف وبأن ذلك لا يعنـي المرضى الذين يجري إدخالهم في دراسة البحث. حتـى عندما تتطلّب حالة ما وجود توازن دقيق، فلن يسمح هذا الاعتقاد (الملائمة) بتمرير طلَب الموافقة المستنيرة؛ وعادةً ما يمتلك الأطباء آراءً قد تكون مثيرة للمرضى إذا ما جرى إخبارهم بها، التـي قد لا تكون كذلك.

الدراسة مقابل المرضى الذين يؤدون دوراً فعلياً ويتناول بعضهم العلاج الجديد (وربما الأقل فعالية)، أي المبدأ الأخلاقي في *العدالة*[9].

أخلاقيات التجارب المُعَشَّاة ذات الشواهد، والتجارب الغُفْل ذات الشواهد

The ethics of the randomized and placebo controlled trial

إنّ التاريخ، بما في ذلك التاريخ الحديث، مفعمٌ بالأمثلة حتـــى عن أفضل الأطباء المعنيين بالخطأ حول نجاعة ومأمونية المعالجات (الجديدة)، ومن الممكن، بل ينبغي أن يكون هذا الموقف قد جرى علاجه بالاستعمال الأخلاقي للعلم.

وقد جرى تلخيص ذلك في هذا التقرير[10].

قد يبدأ تحليل المُشكلات الأخلاقية للتجارب السريرية بالسؤال المألوف والطويل لفلسفة الأخلاقيات. ما طبيعة اليقين المطلوبة ودرجته من أجل القرار الأخلاقي؟ وعلى نحو أدق، هل يوجد فارق أخلاقي وثيق الصلة بين استعمال الطرق الإحصائية واستعمال طرق أخرى في المعرفة، مثل الخبرة والإحساس العام والتخمين وغير ذلك؟ وعندما يتحتّم اتخاذ قرارات غير أكيدة، فهل توجد أخلاقيات أكثر أو أقل للاختيار والقبول بوساطة الطرق الاحصائية لتعريف "اليقين" بالمقارنة مع ما يستَدَلّ عليه بوساطة الحس الباطنـي لشخص ما أو بخبرته المدهشة؟ يجري طرح هذه الأسئلة مع التأكيد على الحتمية الأخلاقية لاستنتاج التجربة السريرية عندما تظهر "نـــزعة"..، ويمكن أن يتألف اختيار الأساليب الإحصائية في كثير من الأحوال من أسلوب أخلاقي مقبول لمشكلة اتخاذ القرار غير المؤكّد.

يطرح استعمال الغُفْل (أو الدمية dummy) مسائل أخلاقية وعلمية. إذ ثمّة حالات قطع واضحة عندما يكون استعمالها غير مقبول أخلاقياً ولا لزوم له علمياً، ومثال ذلك، التجارب الدوائية في الصرع epilepsy والتدرّن tuberculosis، إذ تتضمن المجموعات الشاهدة مرضى يستعملون أفضل المعالجات المتاحة. فمن غير الضروري أن يتطلّب استعمال الغفل حرمان المرضى من المعالجة الفعالة (عندما تكون كذلك). إذ يمكن إضافة الدواء الجديد والغفل مقابِل أرضية المعالجة المنجزَة، ومثال ذلك فشل القلب. وهذا ما يُدعى "الإضافة على" التصميم.

تعد قوة التجربة العلاجية الفارماكولوجية الخاملة (الغفل) مفيدة في الجوانب التالية:

- تمييز *التأثيرات الديناميكية الدوائية* للدواء عن التأثيرات النفسية لفعل الدواء والأحوال المحيطة به، ومثال ذلك، الاهتمام الزائد من الطبيب، والزيارات الكثيرة المتكررة، وقد يكون لهذه الأخيرة أثر الغُفْل. وهي شائعة في التجارب الدوائية المضادة للاكتئاب، والمضادة للسمنة antiobesity الخافضة لضغط الدم.
- تمييز *تأثيرات الأدوية* عن تموجات المرض الحادثة مع الزمن وغيرها من العوامل الخارجية التـــي تتيح معالجة" فعالة أو بالعكس، ويجري الإبقاء على ذلك أخلاقياً. ويُدعى هذا أيضاً "حساسية المقايسة" في التجربة.
- تجنب *الاستنتاجات الخاطئة*. إنّ استعمال الأدوية الغفل ذو قيمة في المرحلة I من دراسات الأدوية الجديدة على المتطوعين الأصحاء للمشاهدة في تحديد ما إذا كانت الأحداث الضائرة بالحد الأدنـــى وإن تكررت وهل تتعلق بالدواء أم لا. وتفيد الأدوية الغُفل أيضاً في التمييز بين الاستنتاجات الحقيقية والتخيلية في تجارب قصيرة الأمد مع أدوية مسكّنة جديدة.

ولّما كان اللجوء إلى المعالجات الغفل يطرح مُشكلات أخلاقية، فغالباً ما يُعَدّ مفضّلاً في الاستعمال المستمر للمعالجات ذات النجاعة أو المأمونية غير المثبتة. ويمكن التغلب على المعضلة الأخلاقية للأشخاص الذين يعانون بسبب تناولهم

---

[9] إنّ ورود الدواء الفعال القوي في حالة المرض المسبب للعجز disabling المفتقد للعلاج الناجح، يؤجّج مشاعر جميع المعنيين على نحو لا يقاوَم في ما يتعلق بالإمداد المخصص لمثل هذه الدراسة. وحصل هذا الموقف من أجل الدراسة الأولى على الانترفيرون البيتا interferon beat في التصلّب المتعدِّد multiple sclerosis. يسعى المصنعون لإكمال ترتيباتهم المبشرة بالنجاح عشوائياً من أجل المرضى (ذوي التشخيص المُجاز) للدخول في التجربة ذات الشواهد والغفل المختارة عشوائياً. يغضب بعض المرضى (وقالوا هذا في التلفزيون) عندما يدركون أنهم جرى تخصيصهم بالدواء الغُفل placebo (British Medical Journal 1993, 307: 958; Lancet 1993, 343: 169). وليس واضحاً كيف يمكن جعل الموقف أكثر نجاحاً.

[10] European Journal of Clinical Pharma 1980, 18: 129.

الغُفل (أو الدواء غير الفعال) عبر تصميم تجارب سريرية تتيح آليات للسماح لهم بإجراء سحبهم ("هروبهم") عند الوصول إلى معايير معروفة، ومثال ذلك، المستويات العالية لضغط الدم التـــي تمثّل فشلاً للمعالجة.

ينبغي على المحققين investigators الذين يفترضون استعمال الغفل أو يحتفظون بالمعالجة الفعالة أن يبرّروا قصدهم الخاص. وتكون المتغيرات التـــي يجب مراعاتها ما يلي:

- وَخامة المرض.
- فعالية المعالجة المعيارية.
- إذا ما كانت غاية الدواء الجديد الخاضع للاختبار إعطاء تفريج أعراضي symptomatic relief فحسب، أم يمتلك قوة الوقاية أو يُبطئ الحدَث المتعذّر العكس irreversible، ومثال ذلك السكتة stroke أو احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction
- طول المعالجة.
- الغرض من التجربة (التكافؤ، الأسبقية أو عدم النقص).

وهكذا قد يعدّ أخلاقياً تماماً مقارنة مسكّن جديد مقابل الغُفل لمدة أسبوعين في معالجة الفُصال العظمي osteoarthritis للورك hip (في غياب المسكنات المتاحة). ولن يكون أخلاقياً استعمال الغفل وحيداً كمقارنٍ في تجربة مدتها 6 أشهر لدواء جديد في التهاب المفاصل الروماتيزمي الفعال، حتـــى مع غياب التسكين analgesia.

يعتمد الاستعمال الدقيق للغُفل على تصميم الدراسة أي سواء أكان ذلك *تعابُرياً crossover*، عندما يتناول جميع المرضى الغفل placebo عند بعض النقاط من التجربة، أم أكان *بتصميم المجموعة الموازية parallel group*، عندما يتلقى الغُفل أحد الأتراب cohort فقط. وعموماً يسهل على المرضى إدراك مفهوم التمييز بين الآثار المتخيَّلة من العلاج وتلك التـــي سببها الفعل المباشر على الجسم. وبشرط أن يجري تنوير الأشخاص موضع البحث على نحو ملائم وأن يعطوا الموافقة بحريّة، وأن لا يكونوا موضعاً للمخادعة في أي اتجاه أخلاقي؛ لكن يُعَدّ المريض الذي يعطى الدواء الغفل مخدوعاً في غياب الموافقة وسترفض لجان أخلاقيات البحوث على نحو محقّ الموافقة على هذا البحث. (انظر Lewis et al. 2002 p.71).

إصابة الأشخاص موضع البحث

Injury to research subjects

يُثار ويناقَش السؤال عن التعويض من أجل الإصابة الحادثية (الفيزيائية) بسبب الاشتراك في البحث. وببساطة، ثمة فروق جوهرية بين موقف المتطوعين الأصحاء (سواءً دُفع لهم أم لا) وبين موقف المرضى الذين قد ينتفعون، في بعض الحالات، مَنْ يجري إعدادهم للقبول على الرغم من احتمال تَعَرُّضهم لمخاطر جمّة بالحظ. ولا يوجد جواب بسيط. ولكن ينبغي مواجهة هذا الموضوع دائماً في كل بحث يحمل اختطاراً، ويتضمن ذلك اختطار المعالجة الفعالة المعروفة والتـــي تستحق بذل العناء.

تبين دلائل مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية CIOMS/WHO ما يلي:

يخوَّل الأشخاص موضع البحث الذين يعانون من إصابة فيزيائية كنتيجة لمشاركتهم للمساعدة المالية أو غيرها بحيث يجري تعويضهم على نحو عادل من أجل العلّة أو العَجْزْ المؤقتين أو الدائمين. وفي حال وفاتهم يخوّل ذووهم بالتعويض المادي. وقد لا يجري التنازل عن حق التعويض أو إرجاؤه.

لذا ينبغي إخبار الأشخاص موضِع البحث عند إعطائهم موافقتهم المستنيرة (عن علم) في المشاركة إذا ما وجدت نصوص للتعويض في حال الإصابة الفيزيائية والأحوال التـــي يجري بها تسليم ذلك التعويض لهم أو لذويهم.

الدفع للأشخاص في التجارب السريرية

Payment of subjects in clinical trials

يجري الدفع للمتطوعين الأصحاء لكي يؤدوا دوراً في التجربة السريرية. وينبغي تعويضهم عن عدم الارتياح والملائمة inconvenience وهذا منطقي إذ لن ينتفعوا من تناول المعالجة. وثمّة خط دقيق فاصل بين هذا وبين الحوافز المالية ولكن من غير المحتمل أن تجري الآن سوى قلة ضئيلة من الدراسات على المتطوعين الأصحاء من دون اتفاق مسبَق "على أجور هذه الخدمة وشروطها". والأهم من هذا كله أن تُعَدّ المبالغ المكتنفَة متناسبةً مع الاستقصاءات الباضعة ومع طول فترة الدراسات. وينبغي التصريح عن الأموال وعن موافقة لجنة الأخلاقيات.

قد لا يدفع للمرضى مقابل قيامهم بدور في التجارب السريرية، مع أن الدفع المباشر من الجيب كثيراً ما يحصل. ثمّة تزليل بدهي للعُقَد من الأطباء في الدفع للمرضى (مقارنةً مع المتطوعين الأصحاء)، لأنهم يشعرون بتهمة في التحفيز أو الإقناع ويمكن تسويتها معهم، ولأنهم يلطّفون أيَّ شعور بأخذ مزيَّة من شكل العلاقة بين الطبيب والمريض آملين أن تكون الأدوية الخاضعة للاختبار نافعةً للفرد. وهذا ليس بالموقف المريح بكل ما في الكلمة من معنـــى.

الإدخال الرشيد للدواء الجديد عند الإنسان

Rational introduction of a new drug to man

عندما تتكهَّن الدراسات على الحيوانات بإمكانية كون الجزيء الجديد دواءً نافعاً، أي فعالاً ومأموناً في ما يتعلّق بمنافعه، يكون الوقت قد حان لوضعه في الاختبار على الإنسان.

نكرّس حيزاً أساسياً للتقييم السريري للأدوية لأن الأطباء بحاجة لأن يكونوا قادرين على تفرُّس تقارير الدراسات العلاجية لكي يقرروا ما إذا يعوّل عليها وتستحق التأثير على وصفهم للدواء.

وأكثر من ذلك، يجري اكتناف معظم الأطباء في التجارب السريرية عند تقديم الرعاية لمرضاهم والحاجة لفهم مبادئ تطوير الدواء.

عندما يُقَدِّم الكيان الكيميائي الجديد إمكانية عمل شيء لم يحصل من قبل، أو عمل شيء مألوف بطريقة مختلفة أو أفضَل، يُمكن أن يُرى كموضع اختبار غنـــي. ولكن عندما يكون كرقم جديد في صنف مألوف من الأدوية، فقد يكون من يصعب كثيراً تحري هذه المزيّة الكامنة.

لا تزال هذه الأدوية "وأنا أيضاً" موضعاً غنياً على الأغلب للاختبار. ويُعَدّ التكهن من الدراسات على الحيوانات متواضعاً ولكن له مزية سريرية مفيدة، وغير أكيدة على نحو خاصّ، ولذلك عندما يبدو الدواء الجديد فعالاً ومأموناً على نحو معقول في الحيوانات فسيكون اختباره عند الإنسان معقولاً أيضاً: "ومن الممكن ضياع وقت كبير جداً في الدراسات على الحيوان قبل اختبار الدواء في الإنسان[11]".

ومن وجهة النظر التجارية، يمكن أن يكون الاستثمار في *تطوير دواء* جديد من رتبة 200 مليون جنيهاً إسترلينياً ولكنه يُعَد أقل بصورة أساسية من أجل إدخال دواء "ومن أجلي أيضاً" متطور سابقاً وقابل للربح في السوق.

مراحل التطوير السريري

PHASES OF CLINICAL DEVELOPMENT

تتقدَّم التجارب البشرية بأسلوب الفطرة السليمة وتُقَسَّم اعتيادياً إلى أربع مراحل. هذه المراحل هي تقسيمات الملاءَمة convenience لما يُعَدُّ عملية متوسِّعة باستمرار. وتبدأ بعدد صغير من الأشخاص (أشخاص أصحاء ومرضى متطوِّعين) يُراقَبون عن كثب في مواقع مختبرية وتجري من خلال مئات من المرضى، وإلى الآلاف قبل أن تجري الموافقة على الدواء drug لكي يكون دواءً medicine من قِبل سلطة وطنية أو دولية. ومن ثَمّ يُرخَّصُ للوَصْف العام (يعتقد أن هذا لا يعنـــي نهاية التقييم). إذ قد يمكن التخلّي عن العملية عند أي مرحلة بسبب ما، بما في ذلك قابلية التحمل أو المأمونية القليلتين والنجاعة غير الكافية والضغوط التجارية.

- *المرحلة 1. الفارماكولوجيا البشرية* (20 – 50 شخصاً)
  - متطوعون أصحاء أو مرضى متطوعون، وفقاً لصنف الدواء ومأمونيته.
  - الحرائك الدوائية (الامتصاص، التوزع، الاستقلاب، الإطراح).
  - الديناميكيات الدوائية (التأثيرات البيولوجية) من حيث قابلية التطبيق practicable، وقابلية التحمّل tolerability والمأمونية، والنجاعة afficacy.
- *المرحلة 2. الاستقصاء العلاجي* *Therapeutic exploration* (50–300).
  - المرضى.
  - الحرائك الدوائية ومجال الجرعة الديناميكية الدوائية، في

---

[11] Brodie BB 1962 Clinical Pharmacology and Therapeutics 3: 374.

الدراسات ذات الشاهد التـي تحرص على النجاعة والمأمونية[12]، والتـي قد تكتنف المقارنة مع الغفل placebo.

• *المرحلة 3. الإثبات العلاجي* *Therapeutic confirmation* (التجارب المعشاة ذات الشواهد؛ -250 – 1000+).

– المرضى.

– النجاعة وفق مقياس مادّي؛ والمأمونية؛ والمقارنة مع الأدوية الموجودة.

• *المرحلة 4. الاستعمال العلاجي* (دراسات بعد الترخيص) (2000 – 10000+)

– الترصّد Surveillance من أجل المأمونية. والنجاعة: تجارب علاجية رسمية أخرى، ولاسيّما المقارنات مع الأدوية الأخرى، ودراسات التسويق ودراسات اقتصاديات الأدوية.

الدلائل الإرشادية التنظيمية الرسمية والمتطلبات[13]

OFFICIAL REGULATORY GUIDELINES AND REQUIREMENTS

تتضمن هذه الدلائل الإرشادية والمتطلبات عادةً، من أجل الدراسات على الإنسان (أنظر أيضاً الفصل 5):

• دراسات *الحرائك الدوائية* و(عندما يمتلك مصنّعون آخرون منتجات مشابهة) *المكافئ البيولوجي* ***bioequivalence*** (التوافر البيولوجي المكافئ **equal bioavailability**) مع المنتجات البديلة.

• *التجارب العلاجية* (مدوّنة بالتفصيل) التـي تُجَسِّد مأمونية الدواء ونجاعته ضمن الشروط المشابهة للاستعمال، كأن، يتطلّب الدواء من أجل الاستعمال الطويل الأمَد في الحالة الشائعة 1000 مريض على الأقل إجمالاً (ويُفَضَّل أكثر)، بالاعتماد على الصِنْف العلاجي، ويُعَدّ 100 منهم على الأقل لِعلاجهم باستمرار حوالي عام واحد.

• *المجموعات الخاصة.* إذا كان الدواء سيستخدم عند المسنين elderly مثلاً، فإنه يجب دراسة الأشخاص المسنين عندما توجد أسباب للتفكير أنهم قد يتفاعلون أو يتداولون الدواء على نحو مختلف. وينطبق الشيء نفسه على الأطفال وعلى النساء الحوامِل (اللاتـي يمثّلن مشكلةً خاصة) واللاتـي قد يُستَبْعَدن من استعمالات الدواء المرخَّص ما لم تتم دراستهن، لذا فهن بذلك "أيتام" الصحة. وقد نحتاج إلى دراسات على المصابين بمرضٍ يؤثّر على استقلاب الدواء وإزالته elimination، مثل المصابين باعتلال وظائف الكبد أو الكلية.

• تتطلّب منتجات توليفة الجرعة الثابتة *Fixed – dose combination* تبريراً واضحاً لكُلِّ مُكَوِّن.

• يحبَّذ اتخاذ دراسات *التآثر* ***interaction*** مع الأدوية الأخرى في الوقت نفسه. إذ لا يمكن ببساطة تقييم جميع التوليفات المحتَمَلة؛ ويوضَع الاختيار الذكي استناداً إلى معرفة الديناميكيات الدوائية pharmacodynamics والحرائك الدوائية.

• ينبغي أن يتضمن طلب الترخيص للاستعمال العام (طلب التسويق) مسودة تلخِّص مميِّزات المنتَج[14] للوصّافين. ويجب التأكيد على وريقة معلومات المريض. إذ ينبغي أن تتضمّن هذه الوريقات شكل المنتَج (مثال، قرص **tablet**، كبسولة،

---

[12] حصلت أحداث ضائرة معتدلة إلى وخيمة عند حوالي 05% من الأشخاص الأصحاء Orme M et al 1989 British Journal of Clinical Pharmacology 27: 125; Sibille M et al 1992 European Journal of Clinical Pharmacology 42: 393.

[13] يجري من آنٍ لآخر إطلاق دلائل إرشادية لإدارة مجال من التجارب السريرية وتحليلها في فئات علاجية مختلفة عبر لجنة المنتجات الدوائية المُسَجَّلة الملكية Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP) التابعة للهيئة الأوروبية. تطبق هذه الدلائل الإرشادية على تطوير الدواء في الاتحاد الأوروبـي. وتُصدِر السلطات التنظيمية الأخرى دليلاً إرشادياً، ومثال ذلك، إدارة الأغذية والأدوية (FDA) في الولايات الأمريكية، وMHW في اليابان. ثمة نجاح لا بأس به في تنسيق الدلائل الإرشادية عبر العالم من خلال المؤتمرات الدولية حول المُوَائَمة International Conferences on Harmonisation (ICH). أما مصادر الدلائل الإرشادية CPMP فهي. Info@mca.gsi.gov.vk أو مكتب المنشورات الأوروبية المباشرة، وكالة مراقبة الأدوية، روما- Euro Direct Publication Officer, Medicines Control Agency, Room 10-238, Market. Towers, 1 Nine Elms. Lane, Vauxhall, London SW85 NQ.

[14] تحتاج الأدوية إلى كتيّبات إرشادية مثل الطبائق appliances المنـزلية تماماً.

الإطلاق – المديد sustained – release، سائل liquid)، واستعمالاته، وتقدير الجرعة dosage (بالغون، أطفال، مسنون عندما يكون ملائماً)، موانع الاستعمال contraindication (توصية قويّة)، التحذيرات warnings والاحتياطات precautions (أقل قوّة)، التأثيرات الجانبية side – effects/التفاعلات الضائرة adverse reactions، الجرعة المفرطة overdose وطريقة معالجتها.

يسعى المنهج الدراسي الناشئ لعلم الوراثة الدوائي *pharmacogenomics* لاستعراف المرضى الذين يستجيبون على نحو نافعٍ أو ضائر للدواء الجديد بتعريفه لشواكل profiles نمطية محدَّدَة. وقد تتطوَّر نُظُم تجريع dosing إفرادية نتيجة لذلك. يستهلك هذا التصميم (التصنيع) للأدوية في سبيل الأفراد موارد هائلة من قِبَلِ مطوّري الدواء.

الاستقصاءات العلاجية
THERAPEUTIC INVNESTIGATION

ثمّة ثلاثة أسئلة رئيسية لا بدّ من الإجابة عليها أثناء تطوير الدواء:
- هل يعمَل الدواء؟
- هل هو مأمون؟
- ما هي الجرعة؟

مع بعض الاستثناءات، ليس من السهل الإجابة بدقة عن أي من هذه الأسئلة ضمن حدود برنامج التجارب السريرية ما قبل التسجيل. يجب أن تُوازَن الفعالية والمأمونية مقابل بعضهما. وما قد يصنَّف على أنه "مأمون" كدواء جديد في علم الأورام من أجل سرطان الرئة المتقدّم قد لا يكون مُصنّفاً كذلك عند معالجة أكزيما eczema الطفولة. يُعَدّ استعمال مصطلح "الجرعة"، دون إيضاح، غير منطقي عند تطبيق الجرعة المفردة على جميع المرضى. ولا يمكن التوقع من الشركات الصيدلانية أن تُنتج منظومة من الجرعات المختلفة لكل دواء، لكن من الحكمة استعمال أدنـــى جرعة فعّالة تُنتج التأثير المرغوب،. وتتطلّب بعض الأدوية المعايرة titration، وتملك الأخرى هامشاً مأموناً عريضاً بحيث يمكن لجرعة واحدة "مرتفعة" أن تعطي الفعالية المثلى مع مأمونية مقبولة.

ثمّة صنفان من نقطة النهاية endpoint أو النتيجة outcome في الاستقصاء العلاجي.

- التأثير العلاجي نفسه، ومثال ذلك، النوم، واستئصال العدوى infection.
- التأثير البديل surrogate، تأثير قصير الأمد يمكن ربطه على نحو موثوق مع المنفعة العلاجية الطويلة الأمَد، ومثال ذلك، شحوم الدم أو الغلوكوز أو ضغط الدم.

قد تكون نقطة نهاية endpoint البديل surrogate أيضاً مثابة parameter حرائكية، إذا كانت تدلُّ على أثر علاجي، ومثال ذلك، تركيز البلازما من دواء مضاد للصرع anti-epilepsy.

يفترض استعمال التأثيرات البديلة مسبقاً أن تكون عملية المرض مفهومةً تماماً، ويجري استعمالها (عندما يمكن تبريرها) في أمراض يمكن قياس التأثير العلاجي الصحيح لها فقط عبر دراسة أعداد كبيرة من المرضى على مدى سنوات. وفي الحقيقة دائماً ما تكون دراسات النتيجة الطويلة الأمد هذه مفضّلة ولكن قد تكون غير عملية على الأرضيات التنظيمية والمالية وفي أحيان كثيرة الأخلاقية قبل إطلاق الأدوية الجديدة إلى الوَصْف العام. ونحتاج في مثل هذه الجوانب إلى تقنيات إشراف رفيعة المستوى من أجل النجاعة والمأمونية ضمن شروط الاستعمال الاعتيادي (لاحقاً) لإنجاز التجارب العلاجية الرسمية الضرورية الأصغر والأقصر المستخدمة للتأثيرات البديلة.

تعد نقاط النهاية البديلة ذات قيمة خاصّة في التطوير المبكر للدواء عند انتقاء الأدوية المرشَّحة من مجال من العوامِل agents. ولكن يمكن للتشديد المتحمس جداً في استعمال نقاط النهاية البديلة أن يؤدي إلى أخطاء كبيرة في صنع القرار.

التقييم العلاجي Therapeutic evaluation

تنقسم غايات التقييم العلاجي على ثلاثة أجزاء:
- تقييم النجاعة والمأمونية والجودة للأدوية الجديدة بغية تلبية الحاجات السريرية غير الملائمة.
- توسيع الاستطبابات ودواعي استعمال الأدوية المعاصرة (أو

الجدول 1.4: عملية التقييم العلاجي.				
	قبل التسجيل		بعد التسجيل	
	الشركة الصيدلانية	المرجعية الصيدلانية	الشركة الصيدلانية	المرجعية التنظيمية
الغرض من التقييم العلاجي	انتقاء المرشّح الأفضل لأجل التطوير والتسجيل	تلبية السلطة التنظيمية في النجاعة والمأمونية والجودة	ترويج نشر الدواء في السوق	إضافة الاستطبابات (المختلفة عن الترخيص) وإضافة معلومات المأمونية المُستَنْبطَة.

الأدوية الجنيسة[15] (generic) في المصطلحات السريرية والتسويقية.

- حماية الصحة العامة على مدى إعطاء الدواء.

يمكن تقسيم عملية التقييم العلاجي إلى ما قبل التسجيل وما بعد التسجيل (الجدول 1.4) ويجري عرض غايات هذه العملية لاحقاً.

عندما يكتمل تطوير دواء جديد تُبتكر أولى التجارب العلاجية لإيجاد أفضل ما يمكن عمله (وما يبدو عليه) ضمن الشروط المثالية لإظهار النجاعة، ومثال ذلك المرض غير المصحوب بمضاعفات uncomplicated ذي الوخامة الخفيفة إلى المعتدلة لدى المرضى الذين لا يتناولون أدوية أخرى، مع الإعطاء المراقَب بحرص بوساطة أطباء مختصين. ويقع الاهتمام على نحو خاص على المرضى الذين يكملون نظاماً علاجياً كاملاً. فلا يوجد مكان لانبثاق برنامج باهظ الثمن عندما يكون الدواء غير فعال. وكثيراً ما تُدعى مثل هذه الدراسات *بالتجارب التعليلية* أو التفسيرية *explanatory trials* حيث تحاول "شرح" طريقة عمل الدواء (أو فشله في العمل) ضمن الشروط المثالية.

عندما يكون الدواء مفيداً في هذه التجارب تتجه الرغبة بعد ذلك إلى إيجاد الوصول القريب من المثالي ضمن عثرات الممارسة الطبية الروتينية ومشقاتها، مع المرضى من جميع الأعمار وفي جميع مراحل المرض ومع المضاعفات complications وتناول الأدوية الأخرى وعدَم الإشراف النسبي. يستمر الاهتمام بجميع المرضى من لحظة إدخالهم في التجربة ويحافَظ عليه عند الفشل في إكمال المعالجة أو حتى الفشل في البدء بها؛ المُراد هو معرفة النتيجة لدى جميع المرضى المصنفين على أنهم مناسبين للمعالجة، وليس لدى من يُكملون على نحو ناجح[16] فحسب. قد لا يُنجز الدواء عمله جيداً ضمن الشروط الحياتية أو الطبيعية الواقعية، ومثال ذلك، قد تجعَل التأثيرات الضائرة الصغرى المريض غير مُمْتَثِلْ الآن، وهذا ما أمكَنَ تلافيه سابقاً بوساطة الإشراف والحماسة في التجارب الباكرة. وكثيراً ما تدعى هذه الدراسات الطبيعية بالتجارب "*الواقعية pragmatic*".

وتعتمد *الطرق* المستعملة في اختبار القيمة العلاجية على مرحلة التطوير، وعلى من يستخرج الدراسة (الشركة الصيدلانية، أو الهيئة الأكاديمية أو الخدمات الصحية بتوصية السلطة التنظيمية)، وعلى نقطة النهاية الأولية *primary endpoint* أو النتيجة (المُخرَج) *outcome* من التجربة.

وتتضمن الطرق ما يلي:

- التجارب العلاجية الرسمية.
- التجارب المكافئة وغير المنقوصة.
- طرق تَرصُّد المأمونية.

تُقام التجارب العلاجية الأولية أثناء المرحلتين 3،2 من التطوير قبل التسجيل وأثناء مرحلة بعد التسجيل لاختبار الدواء في الاستطبابات الجديدة. إن الغاية من التجارب المكافئة إظهار المكافئ العلاجي لعلاجين اثنين، عادةً الدواء الجديد الخاضع للتطوير ودواء آخر موجود يستخدم كمُقارِن

[15] الدواء الذي انتهت صلاحية براءة اختراعه الأصلية بحيث يمكن لأي كان تسويقه بالتنافس مع المخترع. على كل حال، يأتي المصطلح "جنيس" ليعدّ مرادفاً للاسم غير المسجل الملكية أو المُصَدَّق عليه (أنظر الفصل 6).

[16] إنّ المعلومات من الفئتين (فعالية الاستعمال use effectiveness وفعالية الطريقة method effectiveness) قيمّة. Sheiner LB et al. 1995 Intention – to – treat analysis and the goals of clinical trials .Clinical Pharmacology and Therapeutics 57: 1

فعّال معياري. ويمكن استخراج التجارب المكافئة قبل التسجيل أو بعده من أجل الاستطباب العلاجي الأولي للدواء الجديد تستعمل *طرق ترصد المأمونية Safety surveillance methods* مبادئ علم الأدوية الوبائي – pharmacoepide-miology وتُعنـى على نحو رئيسي بتقييم الأحداث الضائرة ولاسيّما النادرة منها التـي قد لا تتحرّاها التجارب العلاجية الرسمية.

الحاجة إلى الإحصائيات Need for statistics

لابدّ من استعمال الأرقام بهدف المعرفة الصحيحة وتقييم ما إذا كان المرضى المعالجون وفق طريقة ما؛ قد استفادوا أكثر من المرضى المعالجين وفق طريقة أخرى. يمكن تعريف علم الإحصاء بأنه "كتلة من الطرق للقيام بالقرارات الحكيمة في مواجهة عدم التأكد[17]". وتعد هذه الطرق وسائل ذات قيمة عظيمة في تعزيز المعالجة الناجعة عند استعمالها الملائم.

ولقد رأى Francis Galton ذلك بوضوح منذ أكثر من 100 عام.

على الرغم من إنطباعاتنا العامة عن الوزن العظيم جداً الذي يجري إلصاقه بالخبرة الرائعة نحذّر أنفسنا تجاه هذا، ويتوخّى رجل العلم الحرص لكي ترتكز استنتاجاته على الأرقام الفعلية. يعدّ العقل البشري... أكثر الأدوات نقصاً في إطلاق الأفكار العامة... ولا يمكن الوثوق بالانطباعات العامة أبداً. ولسوء الحظ، تتحوّل هذه الانطباعات إلى أحكام ثابتة في الحياة حين تدوم فترة طويلة، وتُفتَرَض على أنها حق وصفي pres-criptive لا يجوز السؤال عنها. ولذا، فإنّ من لا يجري تعويدهم على التحقّق الأصيل، يضمرون البغضاء والرعب من الإحصائيات. ولا يمكنهم تحمُّل فكرة إثبات إنطباعاتهم المقدّسة إثباتاً واقعياً. بينما يُعَدّ انتصاراً لرجال العلم للتسامي عن مثل هذه المعتقدات الخرافية ولابتكار الاختبارات التـي يمكن بوساطتها تأكيد قيمة المعتقدات، وليشعر رجال العلم على نحو كاف أنهم أسياد أنفسهم في نبذ ما قد يعد غير دقيق، وبازدراء... ويمكن افتراض تكرار الخطأ في الأفكار العامة المشتقة من الانطباعات العامة...[18].

مفاهيم ومصطلحات CONCEPTS AND TERMS

فرضية عدم وجود فرق Hypothesis of no difference

عندما يشتبَه أن المعالجة A قد تتفوق على المعالجة B ومن أجل التماس الحقيقة، فمن الملائم البداية من افتراض أن المعالجتين فعالتان بدرجة متعادلة – "فرضية عدم وجود فرق" (*فرضية البطلان null hypotheis*). وبعد معالجة مجموعتين من المرضى لفترة طويلة وإذا حدث التحسّن أكثر بمعالجة واحدة بالمقارنة مع الأخرى، فلا بد عند ذلك من تقرير ما إذا كان هذا الفرقُ ناجماً عن تفوّق حقيقي لمعالجة على غيرها. وللقيام بهذا القرار نحتاج إلى إدراك مفهومين رئيسيين هما: *الاعتداد الإحصائي statistical significance وفواصل الثقة confidence intervals*

يُخبر اختبار **الاعتداد الإحصائي[19] A statistical significance test** (ومثال ذلك، اختبار ستودَنت Student's 't' test، واختبار خي مربع Chi – Square test) عن أسلوب حدوث الفرق المشاهَد بسبب الصدفة chance (تأثيرات عشوائية) عندما لا يوجد فرق حقيقي بين المعالجات. إذ يُظهر اختبار الاعتداد الإحصائي حدوث الفرق المشاهَد خمس مرّات عند إعادة التجربة 100 مرة، وعادةً ما يؤخذ هذا كدليل كاف على أن فرضية البطلان لا تميل إلى الصحة. لهذا يكون الاستنتاج بوجود فرق حقيقي (على نحو محتمل probably) بين المعالجات. ويجري التعبير عن مستوى الاحتمالية عامةً في التجارب السريرية كما يلي: "كان الفرق معتداً إحصائياً"، أو معتداً عند مستوى 5% "أو عند، P = 0.05" (P = الاحتمال استناداً إلى الصدفة وحدها). ويعنـي الاعتداد الإحصائي ببساطة أنّ النتيجة لا تميل إلى الحدوث ما لم نجد فرقاً علاجياً غير زائف، أي ثمّة احتمال بوجود فرق.

عندما يُبيِّن التحليل حدوث الفرق المشاهَد، أو الأكبر، مرة واحدة فقط عند إعادة التجربة 100 مرة، يقال عن النتائج بأنها "معتدة إحصائياً بدرجة مرتفعة"، أو "معتدة عند مستوى

17 Wallis W A et al 1957 Statistics, a new approach Mrthuen, London.

18 Galton F 1879 Generic images Proceeding of the Royal Institution.

19 Altman D et al 1983 British Medical Journal 286: 1489.

%1" أو"$P = 0.01$".

فواصل الثقة Confidence intervals. تُعَدّ مشكلة قيمة P في أنها لا تنقل معلومات عن *مقدار* الفروق المشاهدة أو عن مجال *الفروق* المحتملة بين المعالجات. فالنتيجة التـــي تقول بأن دواء ما يسبب نقصاناً في معدل ضربات القلب بمقدار 2% قد تكون معتدة إحصائياً لكنها بدون معنـــى سريرياً. وما يهتم به الأطباء هو حجم الفرق ودرجة التطمين، أو الثقة، التـــي قد يمتلكوها في *دقة* (تناتُج reproducibility) هذا التقييم. وللحصول على ذلك، لا بدَّ من حساب فاصلة الثقة (أنظر الشكلين 1.4 و2.4)[20].

تُعبِّرْ فاصلة الثقة عن مجال القيم التـــي تحتوي القيمة الحقيقية بتأكيد 95% (أو نسبة مئوية أخرى مختارة). قد يُعَدّ المجال عريضاً، ويشير إلى عدم التأكيد، أو يكون ضَيّقاً، ويشير إلى التأكيد (النسبـــي). وتحدث فاصلة الثقة العريضة عندما تكون الأرقام صغيرة أو عندما تكون الفروق المشاهدة قابلة للتفاوت وعندما توجد نقاط من نقص المعلومات، سواء أكان الفرق معتداً إحصائياً أم لا؛ من المحذور وضع ثقل كبير على النتائج أو الثقة الزائدة بها في الدراسات الصغيرة أو القابلة للتفاوت. كثيراً ما تساعد فواصل الثقة في تفسير الدراسات ولاسيّما الصغيرة، حيث تُظهِر درجة عدم التأكيد المتعلّقة بالنتيجة. وقد يكون استعمالها بالتزامن مع النتائج غير المعتدة إحصائياً تنويرياً على نحو خاص[21]. يمكن تفسير النتائج "غير المعتدة إحصائياً" بمعنـــى عدم وجود فرق مفيد سريرياً فقط عندما يتبيَّن أيضاً وجود فواصل الثقة للنتائج في التقرير وعندما تكون ضيِّقة. أما عندما تكون فواصل الثقة عريضة، فقد يجري تفادي الفرق الحقيقي في التجربة ذات العدد القليل من الأشخاص، أي، غياب البيِّنة على وجود فرق وتُعطي الأعداد الصغيرة من المرضى على نحو حتمي دقةً منخفضةً وقدرة منخفضة في تحرّي الفروقات.

[20] Gardner M J, Altman DG 1986 British Medical Journal 292: 746.

[21] Altman D G et al 1983 British Medical Journal 286: 1489.

أنماط الخطأ Types of error

توفر لنا المناقشة السابقة معلومات حول احتمال الوقوع في أحد نوعين مبدئيين من أخطاء التجارب العلاجية من أجل القبول الخاطئ لفرضية "عدم وجود فرق بين العلاجات أو الرفض الخاطئ لها".

الخطأ من النمط I (ألفا α) Type I error هو إيجاد الفرق بين المعالجات treatments عندما لا تختلف في الواقع، أي *الرفض* الخاطئ لفرضية *البُطلان* null hypothesis. ويقرر المحققون درجة هذا الخطأ الذي يعدّونه للتحمّل على سلّم يشير فيه الرقم 0 إلى الرفض الكامل لفرضية البطلان ويشير الرقم 1 إلى القبول الكامل؛ ويجب وضع مستوى ألفا α بوضوح قريباً من الرقم 0. ويُعَد هذا مثل مستوى الاعتداد الإحصائي significance في الاختبار الإحصائي المستعمل لتحري الفرق بين المعالجات. وهكذا يشير ألفا α (أو $p = 0.05$) إلى قبول المحققين 5% من الصُدفَة بحيث لا يعد الفرق المشاهد حقيقياً.

الخطأ من النمط II (بيتا β) Type II error هو عدم وجود فرق بين المعالجات عندما تُنتِج فرقاً حقيقياً، أي، *القبول* الخاطئ لفرضية البطلان. وعادةً ما تُعْطى احتمالية تحري هذا الخطأ حدوداً أعَرض، ومثال ذلك، بيتا $\beta = 0.1 - 0.2$، ممّا يشير إلى استعداد المحققين لقبول 10- 20% من الصدفة في تفادي الأثر الحقيقي. وعلى العكس، تعد *قدرة* الدراسة (1 – بيتا β) احتمالاً لتفادي هذا الخطأ وتحري الفرق الحقيقي في هذه الحالة ومقداره 80 – 90%.

من واجب المحققين إقرار الفرق المستهدف[22] ومستوى الاحتمال (لكلٍ من نمطي الخطأ) الذي يقبلونه عندما يستعملون النتيجة كدليل للقيام بفعل ما.

ينبغي ببساطة، ابتكار التجارب بحيث تملك *دقة وقدرة* كافيتين، فلكل منهما نتائج على حجم الدراسة. ولابد كذلك

[22] الفرق المستهدف The Target Difference. تقع فروقات نتائج التجربة في ثلاث درجات (1) التـــي يتجاهلها الطبيب، (2) التـــي تجعل الطبيب يشك بما يعمل (الحاجة للعديد من البحوث)، و(3) التـــي تجعل الطبيب يتعامل معها، أي تُبَدِّل الممارسة في وصف الدواء.

من القيام بتقدير الحجم المحتمل لهذا الفرق بين المعالجات، أي الفرق المستهدف. وغالباً ما تُعَرَّف القدرة الكافية بأنها التـــي تعطي صدفة 80 – 90% في التحري (عند 1 – 5% من الاعتداد الإحصائي، P = 0.01 – 0.05) الفرق المستهدف المفيد والمعروف (ولنقل 15%). ولا يُعَد البدء في تجربة ذات صدفة أقل من 50% مثمراً في تحقيق الغرض الموضوع، لأن قوة التجربة تعد منخفضة جداً؛ وإنّ مثل هذه التجارب الصغيرة التـــي تنشر دون أي بيان عن القوة أو فواصل الثقة المرتبطة بالتقديرات، تبيِّن عدم كفايتها فقط.

أنماط التجربة العلاجية

Types of therapeutic trial

التجربة العلاجية هي:

تجربة مصمَّمَة على نحو حريص وأخلاقي غايتها الإجابة عن بعض التساؤلات المصاغة بدقة. وتطلب في أكثر أشكالها حزماً مجموعات متكافئة من المرضى المعالجين بالتزامن بطرُق مختلفة أو بترتيب عشوائي متتابَع وفق تصاميم تعابرية crossover. ويجري استخراج هذه المجموعات بوساطة تخصيص عشوائي للمرضى على علاج واحد أو آخر. من حيث المبدأ، تطبّق هذه الطريقة على أي مرض وعلى أي معالجة. ويمكن تطبيقها كذلك وفقاً لأي سُلّم؛ لا تقتضي بالضرورة أعداداً ضخمة من المرضى[23].

تُعد التجارب المُعَشَّاة ذات الشواهد (randomised controlled trial RCT) أكثر طريقة مأمونة للاستدلال السببـــي عن تأثيرات المعالجات. يحاول الاختيار العشوائي ضبط التحيزات biases لأنواع متفاوتة عندما تُقَيِّم تأثيرات المعالجات. ويجري استعمال التجارب المُعَشَّاة ذات الشواهد RCTs في جميع مراحل تطوير الدواء وبأنماط وتصاميم متفاوتة من التجارب المناقَشَة لاحقاً.

وتتكوَّن أصول أي تجربة كما يلي:

- الفرضية.
- تعريف نقطة النهاية الأولية primary endpoint
- طريقة التحليل
- البروتوكول protocol.

أما العوامل الأخرى التـــي يجب مراعاتها في التصميم أو التقييم النقدي للتجربة فهي:

- مواصفات المرضى،
- القابلية العامة لتطبيق النتائج،
- حجم التجربة،
- طريقة الرصد،
- استعمال التحليل المؤقت[24]،
- تفسير مقارنات الزُميرات subgroup (المجموعات الفرعية).

إنّ غايات التجربة العلاجية، التـــي لا يمكن بلوغها جميعاً في فرصة واحدة، هي تقرير ما يلي:

- ما إذا كانت المعالجة ذات قيمة،
- مدى هذه القيمة (مقارنةً مع العلاجات الأخرى)،
- أنماط المرضى الذين حازوا هذه القيمة،
- الطريقة الأفضل في تطبيق المعالجة (طريقة تكرارها، وبأي من الجرعات في حالة الدواء)،
- مساوئ المعالجة وأخطارها.

تجارب الجرعة – الاستجابة Dose – response trials

يمكن سبر علاقة الاستجابة مع الجرعة لدواء استقصائي جديد في جميع مراحل تطوير الدواء. وتخدم تجارب الجرعة – الاستجابة عدداً من الأغراض، إنّ الأمور التالية ذات أهمية خاصّة وهي:

- تأكيد النجاعة (أي التجربة العلاجية)،
- تقصيّ شكل منحنـــى الجرعة – الاستجابة وتخصيصه،
- تقدير جرعة البداية الملائمة،
- استعراف الاستراتيجيات المثلى لإحكام الجرعة الفردية،
- تعيين الجرعة العظمى التـــي لا توجد منفعة إضافية بعدَها.

---

23 Bradford Hill A1977. مبادئ علم الإحصاء الطبـــي. Hodder and Stoughton London. إن وُجد "أب" للتجربة العلاجية الحديثة، فإنه هو.

24 ولاسيما في التجارب ذات النتائج على نطاق واسع، وتُعطى لجنة الرصد النتائج المتاحة المتراكمة؛ وتفوِّض اللجنة بإيقاف التجربة عندما تُظهِر النتائج مزايا أو مساوئ معتدة إحصائياً significant لَمعالَجَةٍ واحدة أو أكثر.

التفوّق، والمكافئ، وعدم القصور في التجارب السريرية

Superiority, equivalence and noninferiority in clinical trials يجري إنجاز النجاعة العلاجية على نحو مقنع جداً بإثبات التفوّق على الغفل، أو عن معالجة شاهدة فعالة، أو بإثبات علاقة الجرعة – الاستجابة (كما سَبَق).

على كل حال، لا تعد غاية المقارنة في بعض الحالات بالضرورة إظهار التفوق، بل إظهار المكافئ أو عدم القصور. وغرض مثل هذه التجارب تفادي استعمال الغُفل placebo، وابتكار مزايا محتملة في المأمونية، والتجريع الملائم والتكلفة أيضاً، وإيجاد معالجة بديلة أو "الخط – الثانـــي".

تظهر الأمثلة عن النتيجة المحتملة من المقارنة "رأس برأس Head to head" بين معالجتين فعالتين في (الشكل 1.4).

ثمة نمطان عموماً من تجارب التكافؤ في التطور السريري هما: التكافؤ *البيولوجي bio والسريري clinicol*. ففي الأول، تقع التغيرات الحرائكية المحددة للمستحضَر الجديد ضمن هوامش نوعية (ومنتظمة) للمستحضر المعياري ذي الكينونة الفعالة نفسها. وتكمن مزيّة هذا النمط من التجارب، إذا ما تم إثبات "proven" التكافؤ البيولوجي bioequivalance، بأنه لا يتطلب إثبات التكافؤ السريري. ويصعب كثيراً إثبات برهان التكافؤ السريري لمُنْتَج جَنيس generic نسبة إلى المنْتَج المُسَوَّق.

تصميم التجارب DESIGN OF TRIALS

تقنيات تفادي التحيّز Techniques to avoid bias

أهمُّ طريقتين هما:

- التعشية/الاختيار العشوائي Randomisation،
- التعمية Blinding.

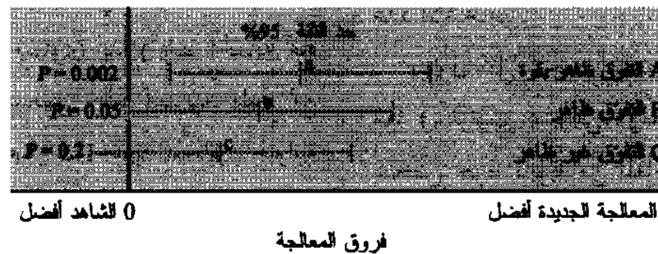
تُدخِل **التعشية Randomisation** عنصراً مدروساً من الصدفة في تصميم المعالجات على أشخاص التجربة السريرية وتوفر أُسُساً إحصائية قوية لتقييم البيّنة المتعلّقة بتأثيرات المعالجة، وتميل إلى إنتاج مجموعات معالجة ذات توزّع متوازن من العوامل الإنذارية المعروفة وغير المعروفة. وتُساعد مع التعمية في تفادي التحيُّز المحتمل في انتقاء الأشخاص وتخصيصهم.

يمكن إنجاز التعشية (أي العشوائية) بوساطة طرق بسيطة أو أكثر تعقيداً مثل:

- المهمات المتتابعة من المعالجات (أو تتاليات التجارب المتعابرة).
- وضع التعشية في كُتَل. ويساعد هذا في زيادة قابلية المقارنة بين مجموعات المعالجة عند تعرّض المميزات للتبدل مع الزمن أو مع وجود تبدّل في سياسة التوظيف. ويعطي ضماناً أفضل في كونِ المجموعات من حجم متعادل تقريباً.
- بوساطة التخصيص الديناميكي، بحيث يتأثّر تخصيص المعالجة بالتوازنِ المعاصِر للمعالجات المخصَّصة.

التعمية Blinding أدَّت حقيقة خضوع الأطباء والمرضى للتحيّز بسبب معتقداتهم ومشاعرهم، إلى ابتكار تقنية التعمية – المزدوجة double - blind، وهي:

أداة مراقبة لمنع التحيّز من التأثير في النتائج. فمن جهة، تُستَبْعَدْ تأثيرات الأمنيات ومشاعر القلق لدى المرضى عند إعطائهم



الشكل 1.4: شكل العلاقة بين اختبارات مستوى الاعتداد الإحصائي significance وفواصل الثقة من أجل المقارنات بين المعالجة الجديدة والمعالجة الشاهدة. تُعَد جميع الفروق العلاجية a، b، c في أفضلية "المعالجة الجديدة"، ولكن، يُشاهد التفوق فقط في A وB. لم يشاهد التفوق في C. قد يكون هذا بسبب كون التأثير صغيراً ولا يجري تحرّيه. مع ذلك، تتوافق النتيجة مع المكافئ أو مع عدم القصور. وتفتَرَض الدقة والقدرة الكافيتين من أجل جميع التجارب.

الدواءَ الخاضع للاستقصاء والغُفْل المطابق المظهر بطريقة لا يعرف بها الشخص (الشخص "المُعَمَّى" الأول) ما يتناوله. ومن جهة أخرى، تُستبعد أيضاً تأثير الأمنيات المتصوَّرَة مسبقاً والتواصل اللاشعوري لدى المحقِّق أو المشاهد بجعله (الشخص "المعمَّى" الثانـــي) جاهلاً ما إذا كان واصفاً الغُفل أو الدواء الفعّال. وتوفِّر هذه الطريقة في الوقت نفسه شاهداً آخر ووسيلة للمقارنة مع سعة تأثيرات الغُفل. ولهذه الأداة صدى فلسفي وعملي [25].

تدعى التجربة غير المُعمّاة *التجربة المفتوحة open trial*.

ينبغي استعمال تقنية التعمية المزدوجة قدر الإمكان، ولاسيّما في المناسبات التـــي تبدو فيها معايير التحسُّن السريري موضوعية من الرؤية الأولى، في حين أنها ليست بذلك في الحقيقة. فعلى سبيل المثال، لوحظ على مدى بعيد تأثُّر مجال الحركة الإرادية للمفصل في التهاب المفاصل الروماتيزمي على نحو كبير بالعوامل النفسية، ويُبيِّن ذلك حالة التفكير في اللحظة نفسها، حيث يتأثَّر تكيُّف المرضى مع مقدار الألم بحالتهم العقلية.

ينبغي أن ترمي التعمية لأبعد من المشاهِد والمشاهَد. فلا ينبغي إعلام أي محقق عن تخصيص المعالجة، ويتضمن ذلك من يقيِّم نقاط النهاية، ويُقدِّر الامتثال مع البروتوكول ويرصُد الأحداث الضائرة. وينبغي تجاوز التعمية (لشخص مفرد) فقط حين يعتقد طبيب المريض بأن معرفة تعيين المعالجة تُعد أساسيةً للمصالح الأفضل للأشخاص.

كثيراً ما تُعَدّ طريقة التعمية المزدوجة غير ممكنة، على سبيل المثال، عندما تكشف التأثيرات الجانبية للدواء الفعال المرضى الذين يتناولونه وكذلك الأقراص التـــي تبدو مختلفة أو ذات مَذاق مختلف؛ لكنها لا تحمل مساوئ أبداً ("فقط الحماية تجاه المعطيات المتحيِّزة"). ولا تستعمل هذه الطريقة طبعاً مع كينونات كيميائية جديدة تجاوزَت حديثاً المخابر الحيوانية بدون معرفة جرعتها وتأثيراتها على الإنسان، على الرغم من إمكانية الإبقاء على الشخص جاهلاً على نحو قانونـــي (تعمية مفردة) لزمن إعطاء الدواء. تمتلك التعمية المفردة مكاناً في بحث المداواة فقط عندما تكون إجراءات التعمية المزدوجة غير عملية أو غير أخلاقية.

يميل أطباء العيون لسبب مفهوم، للإشارة إلى طريقة التعمية المزدوجة؛ بطريقة مختلفة إذ يسمونها المُقنَّعة المزدوجة.

بعض أشكال التصميم الشائعة
SOME COMMON DESIGN CONFIGURATIONS

تصميم المجموعة المتوازنة Parallel group design

وهو التصميم الأكثر شيوعاً للتجربة السريرية في التجارب العلاجية التوكيدية (المرحلة 3). يجري اختيار الأشخاص عشوائياً، لواحد من اثنتين أو أكثر من "الأذرع" العلاجية. وتتضمَّن هذه المعالجات الدواء الاستقصائي في جرعة أو أكثر، وعلاجاً شاهداً أو أكثر، مثل الغفل و/أو المقارِن الفعّال. تُفيد تصاميم المجموعات المتوازية ولاسيّما في شروط تتموَّج على قواعد قصيرة الأمَد، ومثال ذلك، الشقيقة migraine أو متلازمة القولون المتهيِج irritable bowel syndrome، ولكنها مفيدة أيضاً في أمراض ثابتة مزمنة مثل داء باركنسون وأشكال من السرطان. إن المزايا الخاصَّة لتصميم المجموعة المتوازية هي: البساطة، والقابلية لمقاربة الشروط المشابهة إلينا، وتجنُّب "تأثيرات التأحيل".

التصميم التعابري Crossover design

يجري الاختيار العشوائي لكل شخص في هذا التصميم لتعاقُب معالجتين أو أكثر، لذا يعمل كشاهِد لنفسه من أجل المقارنات العلاجية. وتكْمن مزيّة هذا التصميم بأنه يزيل التفاوت ما بين شخص وآخر في مقارنة المعالجة وبذلك يُنقِص عدد الأشخاص.

يتناوَل كل شخص في تصميم التعابر الأساسي المعالجتين معاً في ترتيب عشوائي. وثمّة تفاوتات هنا، إذ يتناول كل شخص جزءاً ثانوياً من المعالجات أو يجري إعادة المعالجات ضمن الشخص نفسه (لاستكشاف تناتُج التأثيرات).

يُعدّ الاحتفاظ carry – over، أي التأثير الثُمالي residual influence للمعالجات على فترات المعالجة المتعاقبة سيئةً رئيسيةً للتصميم التعابري. يمكن تجنب ذلك لمدى قليل بفصل

---

25 Modell W 1958 Journal of the American Medical Association 167: 2190

المعالجات بفترة "بعدَ الشطف wash - out" والأهَمّ عبر إنتقاء مُدَدْ المعالجة استناداً إلى معرفة المرض والدواء الجديد. ويُفَضَّل ملاءمة التصميم التعابري للأمراض الثابتة المزمنة، ومثال ذلك، فرط ضغط الدم، والذبحة الصدرية الثابتة المزمنة، حيث يجري إحراز شروط القيمة القاعدية في بداية كلّ ذراع علاجي treatment arm. وإن المميزات الحرائكية للمداواة هامةً أيضاً، والمبدأ هو أن يكون تركيز البلازما في بداية فترة التجريع التالية صفراً بحيث لا يمكن تحري الأثر الديناميكي.

تصاميم التحليل إلى عوامل Factorial designs

يجري في تصميم التحليل إلى عوامل تقييم اثنين أو أكثر من المعالجات في آن واحد من خلال استعمال توليفات متغايرة من المعالجات. وأبسط مثال هو التصميم العاملي 2 × 2 الذي يجري فيه تخصيص الأشياء عشوائياً إلى واحد من أربعة توليفات ممكنة لمعالجتين A وB. حيث توجد A وحيدة، B وحيدة، A + B، لا A ولا B (غُفْل): أمّا الاستعمالات الرئيسية للتصميم العاملي (التحليل إلى عوامل) فهي كما يلي:

- تشكيل استعمال ناجع لأشخاص التجربة السريرية بوساطة تقييم معالجتين مع العدد نفسه من الأفراد.
- فحص تآثر A مع B.
- إنجاز مميزات الجرعة – الاستجابة للتوليف A وB عندما تكون نجاعة كل منهما مُوطَّدة مسبقاً.

التجارب المتعددة المراكز Multicentre trials

تُستَخرَج التجارب المتعددة المراكز لسببين رئيسين. الأول، كَوْن هذه التجارب ناجعة في تقييم الدواء الجديد بوساطة مُراكمة أشخاص كافيين في وقت معقول لتلبية التجربة. والثانـــي، إمكانية تصميم التجارب المتعددة المراكز لتوفير أسس أفضل من أجل التعميم اللاحق لنتائجها. ولذا توفّر إمكانية التوظيف في أي مرحلة من التطوير السريري، ولكنها ذات قيمة خاصة عندما تستعمل لتأكيد القيمة العلاجية في المرحلة 3.

تكمن المشكلة الرئيسية مع التجربة السريرية المتعددة المراكز في تغايرية heterogenieity تأثيرات المعالجة بين المراكز، إذ قد تخلِقْ صعوبة في الوصول إلى تفسير منفرد. وهذه لا تعد مشكلة كبيرة كما يجري تصورها أحياناً، وعلى أي حال، فإن التجارب المتعددة المراكز ذات النطاق الواسع التـــي تستخدم تقنيات مجموعة معطيات صغيرة وذات نقاط نهاية بسيطة، كانت ذات قيمة ممتازة في توطيد تأثيرات معالجة متواضعة لكن حقيقية بحيث تُطَبَّق على عدد كبير من المرضى، ومثال ذلك، الأدوية التـــي تُحَسِّن البقيا بعد حدوث احتشاء عضلة القلب myocardial infarction.

الشواهد التاريخية Historical controls

يصل الإغراء الطبيعي إلى حد إعطاء المعالجة الجديدة لجميع المرضى ومقارنة النتائج مع الماضي، أي مع الشواهد التاريخية. ولسوء الحظ، فهذا غير مقبول دائماً على وجه التقريب، حتـــى مع مرض مثل ابيضاض الدم leukaemia؛ بسبب تبدّل معايير التشخيص والمعالجة مع الزمن، ووخامة بعض الأمراض (العداوى) التـــي تتموَّج أيضاً. حيث يستدعي الاحتياط العام أن تكون الشواهد مسايرةً للتيار ومصاحبة له. وتُعَدّ دراسات الحالة ذات الشاهد case-control studies استثناءً لهذا الحكم.

حجم التجارب SIZE OF TRIALS

يُعَدّ إقرار عدد المرضى اللازم لإيتاء الجواب، ضرورياً قبل البدء بأي تجربة ذات شواهد، لأسباب أخلاقية وعمليّة. ويجري تعيين ذلك عبر أربعة عوامل:

1. مِقدار *magnitude* الفرق المرئي أو المتوقَّع عن نقطة النهاية للنجاعة الأولية (الفرق المستهدف). ويُعَدّ وسطي mean الفرق المُكوِّن للأثر المُعْتَد سريرياً بؤرة الاهتمام في دراسات المقارنة بين المجموعات.
2. تغير *variability* قياس نقطة النهاية الأولية كما يعكسه الانحراف المعياري standard deviation لقياس النتيجة الأولية هذه. ويُعطى مقدار الفرق المتوقّع (سابقاً) مقسوماً على الانحراف المعياري لهذا الفرق، *الفرق المُقَيَّس standardised difference* (انظر الشكل 2.4).
3. مستوى *الاعتداد singnificance* المُعَرَّف، أي، مستوى المصادفة في قبول الخطأ من النمط I (ألفا α). وتُعَدّ المستويات 0.05 (5%) و0.01 (1%) أهدافاً شائعة.

4. *القدرة* power أو الاحتمال المرغوب في تحرّي وسطي mean فرق المعالجة المطلوب، أي، مستوى المصادفة في قبول الخطأ من النمط II (بيتا β).وكثيراً ما يجري اختيار القدرة 80 – 90% (0.8 – 0.9) من أجل معظم التجارب ذات الشاهد على أنها كافية لبعض الدراسات.

يمكن تحرّي الفرق *الصغير* في التأثير بين مجموعتي معالجة عند نقطة النهاية الأولية *primary endpoint*، ويعمل الفرق الصغير في التأثير وكذلك مستوى الاعتداء الإحصائي العالي (P منخفضة) أو مطلَب القدرة *الكبيرة*، على زيادة حجم العينة المطلوبة. ويُعطي (الشكل 2.4)، تمثيلاً مبيانياً عن أسلوب العلاقة بين قدرة التجربة السريرية وبين قيم الفرق المُقيَّس الوثيق الصلة سريرياً، من أجل الأعداد المتغيرة من أشخاص التجربة (مشاهَدَة بوساطة منحنيات إفرادية). ومن الواضح أنّه كلما زادَ عدد الأشخاص في التجربة، صَغُر الفرق الذي يمكن تحريه من أجل أي قيمة مُعطاة للقدرة.

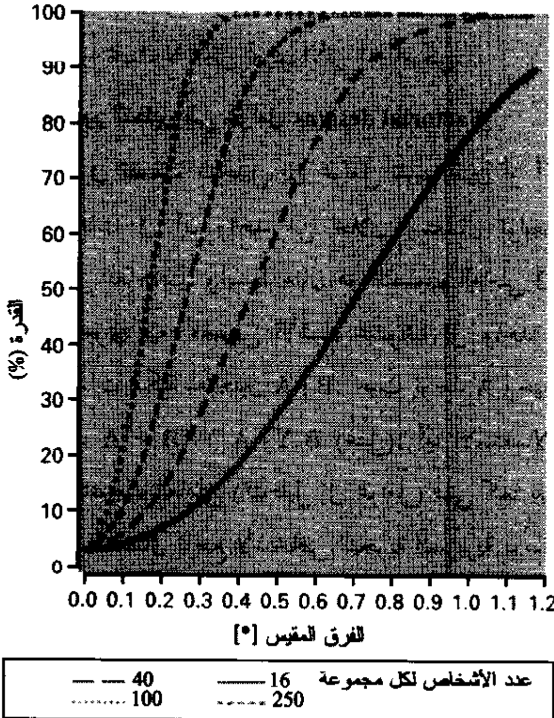
إنَّ غاية أي تجربة سريرية هي امتلاك أخطاء صغيرة من النمط I وII أي القدرة الكافية لتحري الفرق بين المعالجات عند وجوده. ويجري اختيار القدرة ومستوى الاعتداد الإحصائي من العوامل الأربعة التـي تُعيِّن حجم العينة، لتُناسِب مستوى الاختطار الذي يُشْعَر على أنه ملائم؛ يمكن تقييم مقدار التأثير من الخبرة السابقة مع الأدوية ذات الفعل المشابه؛ وعادةً ما تُعرَف قابلية تغيّر القياسات من التجارب المنجزة على نقطة النهاية الأولية، مع الدواء أو بدونه. وعلى كل حال، لن تتاح هذه المعطيات من أجل المواد الجديدة في صنف جديد، وكثيراً ما يجري اختيار حجم العينة في المرحلة الباكرة من التطوير على أسس أكثر اعتباطية. وكمثال، فإنَّ التجربة التـي تتحرّى عند مستوى 5% من الاعتداد الإحصائي لمعالجَة ترفع معدَّل الشفاء من 75% إلى 85%، تتطلب 500 مريضاً من أجل القدرة 80%.

حجم العينة والتصاميم المتتابعة

Fixed-sample size and sequential designs

وهي معروفة عندما لا تكون التجربة السريرية التـي ينبغي أن تنتهي بالبساطة نفسها التـي تبدو في البداية.

ويجري تعريف النهاية في التجربة السريرية المعيارية بوساطة الإقرار من جميع الأشخاص المدعوِّين من خلال التصميم الكامل. ولكن تستند نتائجها وقرارالها إلى نتائج الحدَث لا إلى عدد الأشخاص. قد تكون نتيجة التجربة تفوُّق معالجة ما على الأخرى أو عدم وجود فرق بينهما. وتُعَد هذه التجارب ذات *حجم العينة الثابت*. وفي الواقع يُدعى المرضى على نحو متتابع،



* الفرق بين المعالجات/الانحراف المعياري (بالاستناد إلى الاختبار الثنائي الجانب عند مستوى 0.05).

الشكل 2.4: منحنيات القدرة – طريقة توضيحية لأجل تحديد عدد الأشخاص المطلوب في دراسة مُعطاة. في الممارسة يُفضل حساب العدد الفعلي من المعادلات المعيارية. ويجري إنشاء المنحنيات في هذا المثال لأجل 16، 40، 100، 250 شخص في كل مجموعة في محاولة المقارنة الثنائية الطرف two - limb comparative trial. وتستطيع المباينات graphs توفير ثلاثة أمور من المعلومات: (1) عدد الأشخاص الواجب دراستهم، بحسب قدرة التجربة والفرق المتوقّع بين معالجتين. (2) قدرة التجربة، بحسب عدد الأشخاص المتضمنين والفرق المتوقع.(3) الفرق الذي يمكن تحرّيه بين مجموعتين من الأشخاص ذات عدد معين، مع درجات التغيّر (التفاوت) في القدرة. (بالإذن: Baber N, Smith RN, Griffin JP, O Grady J, D'Arcy (eds) 1988 Textbook of pharmaceutical medicine, 3rd edn. Belfast: Queen's University Belfast Press.)

ولكن يجري تحليل النتائج عند نقطة زمنية ثابتة. وقد تكون نتائج التجربة من هذا النمط مخيِّبةً للآمال عند افتقادها للموافقة والمستوى المقبول من الاعتداد الإحصائي.

وعندما يكون الفشل وشيكاً من أجل الوصول إلى مستوى الموافقة (ولنقل، $P = 0.05$) فإن إضافة قليل من المرضى الإضافيين على أمل خفض قيمة P إلى 0.05 أو أقل لا يُعَدّ قانونياً، حيث يقتضي الاحتراس عدم السماح للمصادفة والمعالجة أن تكون عوامل منفردة مكْتَنفَة في النتيجة، وهذا ما ينبغي أن يكون.

يُعَدّ استعمال التصميم *المتتابِع* بديلاً (أو إضافةً) عن إعادة التجربة ذات حجم العينة الثابت، إذ تُكَرّرُ التجربة حتى الوصول إلى النتيجة المفيدة[26]. ويمكن لهذه الأشكال من *التصاميم* التي يجري اتخاذ القرارات فيها على أسُس النتائج الحالية، أن تقيِّم النتائج على أسُس مستمرة وفقاً لإتاحة المعطيات لكل شخص أو وهو الأشيع، لمجموعات من الأشخاص (التصميم المتتابَع للمجموعة group sequential design). والملمَحْ الأساسي لهذه التصاميم هو إنهاء التجربة عند الحصول على النتيجة المعيَّنة مسبقاً وليس عند نظر المُحَقِّقْ إلى النتائج واعتقاده بأنها ملائمة. وتتطلب مراجعة النتائج على أسس مستمرة أو مؤقتة *تحليلاً رسمياً مؤقتاً* *formal interim analysis* وثمّة طرق إحصائية نوعية لتداول المعطيات، وتحتاج إلى الموافقة عليها على نحو متقدّم. وتُعَدّ التصاميم المتتابعة للمجموعة ناجحةً ولاسيما في التجارب الضخمة الطويلة الأمد ذات معدّل الوفيات mortality أو ذات نقاط النهاية غير القاتلة non - fatal endpoints عندما يُعَدّ رصد المأمونية عن قرب واجباً.

يمكن للتحاليل المؤقتة إنقاص قدرة اختبارات الاعتداد الإحصائي إلى درجة خطيرة عندما يجري جدولتها للحدوث أكثر من ما يقارب أربعة أضعاف في كل تجربة. تُدرك مثل هذه التصاميم المتتابعة حقيقة الممارسة الطبية وتوفّر توازناً معقولاً بين الاحتياجات الإحصائية والطبية والأخلاقية. ولابدّ من امتلاك أداة إحصائية خبيرة عند القيام بمثل هذه التجارب؛ ولا تُعَدّ الدراسات المصمَّمَة والمنفَّذَة على نحو ضعيف علاجاً إنقاذياً بعد الحادث.

حساسية التجارب SENSITIVITY OF TRIALS

إنَّ التجارب العلاجية المحدَّدَة باهظة ومُضجرة وقد تطول بحيث يجري نسخ مظاهر المعالجة مع الزمن كلما يتم الحصول على نتيجة معينة. وعلى كل حال، يمكن للتجربة المفردة المصمَّمَة والمنَفَّذة والمحلَّلة جيداً فقط، الإجابة عن السؤال المطروح. وتعطي السلطات التنظيمية الإرشاد لعدد التجارب وتصميماتها عندما يُتبَّع بنجاح، وتؤدي إلى المطالبة claim العلاجية. ولكن تعتمد الممارسة السريرية المتبدّلة مع الأمد الأطوَل على كثير من العوامل الأخرى، وتُعَدّ التجارب التوكيدية لها في المراكز الأخرى من خلال المستقصين مختلفين ضمن شروط مختلفة جزءاً هاماً.

تحليل – ميتا Meta-analysis

إن النتيجتين الرئيسيتين للتجارب العلاجية هما التأثير على الممارسة السريرية وصنع مطالبة claim ناجحة للدواء من السلطات التنظيمية حين يكون ذلك ملائماً. وكثيراً ما يتفاءل المستقصون على نحو مُطْلَق ويخطِّطون تجاربهم للبحث عن تأثيرات هامة. أما الحقيقة فهي مختلفة. قد تتنوع على نحو كبير نتائج سلسلة من التجارب السريرية مُخطَّطة (أو غير مخططة) لأسباب عديدة ولكن السبب الأكثر أهميه هو كون الدراسات صغيرةً جداً بالنسبة لتحري تأثير المعالجة. وعلى كل حال، يمكن لتأثيرات المعالجة وحتى الصغيرة منها أن تكون هامة بمعنى أثرها الإجمالي على الصحة العمومية. وأما بالنسبة للأمراض الخطيرة الشائعة، كالسرطان أو مرض القلب، فقد يكون توقّع تطورات دراماتيكية مع هذه الأمراض غير معقول؛ فينبغي أن ننظر إلى التأثيرات الصغيرة. وينبغي على مطوِّري الأدوية أيضاً ليس الاهتمام فيما إذا كان الدواء يعمل فحسب، بل الاهتمام جيداً بطريقة عمله ومن أجل مَن.

يصطلح على تجميع عدد من التجارب ذات الغرض نفسه

---

[26] Whitehead J 1992. The Design Analysis of Sequential, Clinical Trials, 2nd Edition. Ellis Horwood, Chester.,

في *المراجعة المنهجية* *systematic review*[27] مع تحليل النتائج المتراكمة باستعمال طرق إحصائية ملائمة بُمصطلح *تحليل – ميتا*. أما مبادئ تحليل – ميتا فهي:

- ينبغي أن تكون شاملة، أي، تتضمن معطيات من جميع التجارب المنشورة وغير المنشورة،
- ينبغي تحليل التجارب المعشاة ذات الشواهد، فقط، مع المرضى المُدخلين "بنيّة المعالجة[28]"،
- ينبغي تعيين النتائج باستعمال نقاط النهاية النوعية specific endpoint، للمرض المُعَرَّفَة بوضوح (قد يكتنف ذلك إعادة تحليل التجارب الأصليه).

توجد تأييدات وانتقادات قوية لهذا المفهوم ولتنفيذه وتفسيره. وإن الجدالات المُتَرَقِّية ضد تحليل – ميتا هي:

- يجب أن يكون تأثير الحجم المقبول قابلاً للإثبات في تجربة مفردة،
- لا يمكن تجميع التصاميم المختلفة للدراسة،
- افتقاد الإتاحة لجميع الدراسات الوثيقة الصلة،
- تحيّز النشر (تُعَدّ التجارب "الإيجابية" أكثر نزوعاً للنشر).

يكتنف التحليل، في الممارسة، حساب نسبة الأرجحية لكل تجربة متضمنة في تحليل ميتا. وهي نسبة عدد المرضى المختبرين عند نقطة نهاية خصوصية، ومثال ذلك، الوفاة، وعدد الذين لم يُقارَنوا مع أشكال مكافئة لمجموعة الشاهد. وبعد ذلك تجري مقارنة عدد الوفيات *المشاهدة* في مجموعة المعالجة مع العدد *المتوقع* مع افتراض كون المعالجة غير فعالة لاستيفاء "التوقّع السلبـــي المشاهَد" إحصائياً. ومن ثم يُحْصَلُ على تأثيرات المعالجة لجميع التجارب في التحليل بوساطة جمع كلّ قيم "التوقع السلبـــي المشاهَد" للتجارب المفردة للحصول على نسبة الأرجحية الإجمالية. وتشير نسبة الأرجحية 1.0 إلى عدم امتلاك المعالجة لأي تأثير، والنسبة 0.5 إلى التصنيف، أما النسبة 2.0 فتشير إلى تضاعف الاختطار الذي يصيب المرضى حتـــى نقطة النهاية المختارة.

ومن موقع تطوير الدواء، جرى تفسير المطلب العام لوجوب قابلية تكرار النتائج العلمية، عبر إدارة الأغذية والأدوية (الوكالة التنظيمية في الولايات المتحدة الأمريكية) على أنه يعنـــي الحاجة إلى دراستين مضبوطتين جيداً لدعم المطالبة claim. ولكن هذا المطلب نفسه خِلافي ولا تُعَد علاقته بتحليل ميتا في سياق تحليل الدواء واضحة.

إنّ استعمال تحليل – ميتا كأداة مساعدة في اتخاذ القرار الطبـــي وكدعامة "للطب المستند إلى البيِّنة" في الممارسة السريرية، وفي تقويم الفعالية التكلفة، يُعَد موجوداً هنا ليبقى.

يُظهِر (الشكل 3.4) نتائج مفصَّلة عن 11 تجربة قورنت فيها المعالجة المضادة للصفيحات بعد احتشاء عضلة القلب مع مجموعة شاهدة. ويُظهر هذا الشكل عدد الأحداث الوعائية لكل مجموعة معالجة في أشكال ضمن العمودين الثانـــي والثالث مع نِسَب الأرجحية، وتقييمات (تميل القيمة أكثر لأن تنتج عن الدراسة) مُمَثَّلَة بوساطة مربعات سوداء وفواصل ثقتها 95% في العمود الرابع.

ويتناسب حجم المربَّع مع عدد الأحداث. ويُعطي شكل المعيَّن نقطة التقييم وحدوده الثقة CI من أجل التأثير الإجمالي.

النتائج: التنفيذ Results: implementation

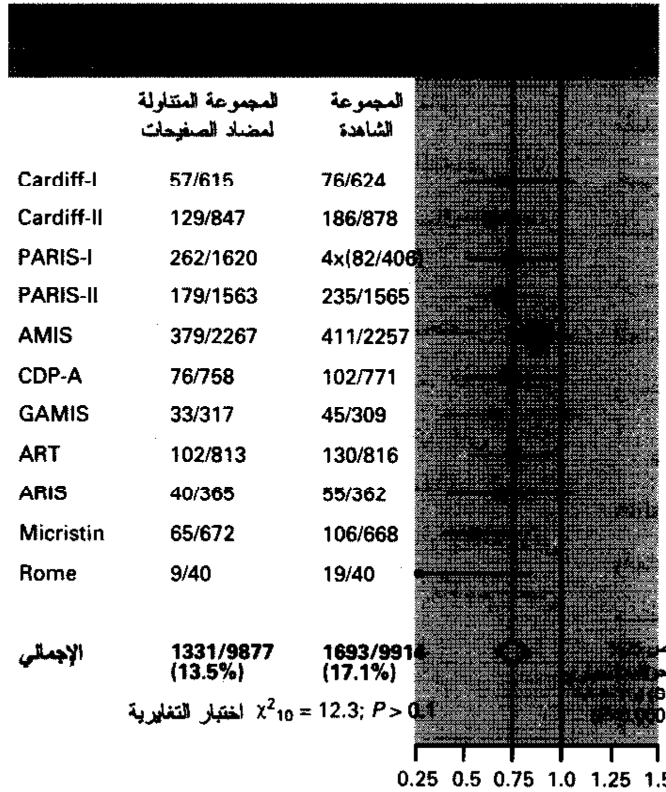
يمكن للطريقة التـــي تقدَّم بوساطتها معطيات التجارب العلاجية أن تؤثّر على وصفات الأطباء على نحو يستحسِن تبنـــي المعالجة في ممارساتهم الروتينية.

الاختطار النسبـــي والمطلق Relative and absolute risk

يشيع التعبير عن نتائج التجارب العلاجية كنسبة مئوية % لنقصـــان النـــتيجة غير المرغوبة (أو % للزيادة المرغوبة)، أي

[27] المراجعة التـــي تجاهد على نحو شامل لاستعراف جميع المنشورات حول الموضوع المعطى (كثيراً ما تدعى بالرؤيا العامة overview). إن وحدة التحليل هي الدراسة الأولية للمبادئ العلمية نفسها والتطبيق الحازم كما هو الحال لأي دراسة. ولن تكون المراجعة مراجعة منهجية إذا لم تبيِّن بوضوح أن جميع الدراسات ذات العلاقة مستعرَفَة ومُخلَّقَة (The Cochrane Library,1998).

[28] ينبغي أن تحتوي تقارير التجارب العلاجية تحليلاً لجميع المرضى المدخلين، بغضّ النظر عمّا إذا كفُّوا عن المشاركة العملية أو فشلوا في إكمال المعالجة أو حتـــى البدء بها، لأي سبب. وقد يؤدي حذف هؤلاء الأشخاص إلى تحيز خطير (Laurence DR, Carpenter J 1998 A dictionary of pharmacological and allied topics. Elsevier, Amsterdam).



الشكل 3.4: إثبات واضح لمنافع تحليل ميتا لمعطيات متاحة، عندما فشلت التجارب المفردة في توفير بينة مقنعة. نسخة طبق الأصل بالإذن من Collins R2001 .Lancet 357: 373 – 380

كاختطار نسبـــي، وفي الحقيقة، يمكن أن يكوِّن هذا انطباعاً مُؤثراً حتى يتم تمثيل الأشكال كعدد للأفراد المتأثرين فعلياً لكل 100 من الأشخاص المعالجين، أي، كاختطار risk.

وعندما يكون اختطار الخط القاعدي baseline *منخفضاً*، تكون عبارة الاختطار النسبـــي وحيدة "ومُضَلِّلة" ولاسيمّا بإنتاجها منفعة كبيرة إذ تكون المنفعة الفعلية صغيرة. وهكذا يكون نقصان الاختطار النسبـــي 50% مع نقصان الاختطار من 2% إلى 1%، ولكنه يُنقذ مريضاً واحداً فقط من كل 100 مريض معالَج. ولكن عندما يكون الخط القاعدي مرتفعاً، ولنقل 40%، فإن نقصان 50% من الاختطار النسبـــي ينقذ 20 مريضاً من كل 100 مريض معالَج.

من أجل اتخاذ القرارات السريرية، يحتاج قرّاء الدراسات العلاجية معرفة ما يلي: عدد المرضى الواجب معالجتهم[29] (وفترة المعالجة اللازمة) للحصول على نتيجة مرغوبة واحدة (العدد المطلوب للمعالجة). ويعد هذا معكوساً (أو مقلوباً) في نقصان الاختطار المطلَق.

[29] انظر Cooke R J, Sackett D L 1995 the number needed to treat: a clinically useful treatment effect. British Medical Journal 310:452.

يمكن أن تبقى تناقصات الاختطار النسبـــي مرتفعة (ولذا تبدو المعالجات جذّابة) حتـــى مع كون الاستعداد في وقوع الأحداث التـــي تجري الوقاية منها منخفضاً (والأعداد المتناسبة معها والمطلوب معالجتها ضخمة). وبالنتيجة يمكن أن يؤدي تقييد التبليغ عن النجاعة في تناقصات الاختطار النسبـــي القليلة إلى حماسة كبيرة ومفرطة مع الزمن في القرارات عن معالجة المرضى ذوي الاستعدادات المنخفضة[30].

ويُعَدّ ما يلي مثالاً حقيقياً:

تُنقص الأدوية المضادة للصفيحات antiplatelet اختطار احتشاء العضلة القلبية القاتل مستقبلاً بمقدار 30% [اختطار نسبـــي] في تجارب الوقاية الأولية والثانوية. ولكنها تبدو مختلفة جداً مع تمثيل النتائج كعدد للمرضى المحتاجين للمعالجة من أجل تجنُّب احتشاء واحد لعضلة القلب غير القاتل [اختطار مُطلَق].

يحتاج 50% من المرضى في الوقاية الثانوية من احتشاء عضلة القلب للعلاج مدة عامين، بينما يحتاج 200 مريض في الوقاية الأولية المعالجة لمدة 5 سنوات للوقاية من احتشاء واحد لعضلة

[30] Sackett D L, Cooke RJ1994 Understanding clinical trials: what measures of efficacy should journal articles provide busy clinicians? British Medical Journal 309: 755.

القلب غير القاتل. وبعبارة أخرى، يُستَغرَق 100 سنة من علاج المرضى في الوقاية الأولية لإحداث المنفعة الناتجة نفسها التـي تقلل احتشاء واحداً لعضلة القلب غير القاتل[31].

ويتحوَّل السؤال عَمَّا إذا كان الوقوع المنخفض لآثار الدواء الضائرة مقبولاً، إلى سؤال خطير في سياق الاختطار المُطلق.

يحتاج أطباء الرعاية الأولية، ولاسيمّا غير المختصيّن، تمثيلاً واضحاً ومعلوماتياً عن نتائج التجارب السريرية، الذي يقيس الوَقع الإجمالي للمعالجة على حياة المريض، أي على النتائج الهامة سريرياً مثل المِراضة morbidity، ومعدَّل الوفيات mortality، وجودة الحياة، والقدرة على العمل، والإقامة الأقل في المستشفى... وهم يستحقّون هذا، ولا يمكنهم نصح المرضى على نحو كافٍ بدون ذلك.

المظاهر الهامة لتقارير التجربة العلاجية
الاعتداد الإحصائي وأهميته السريرية.
فواصل الثقة.
العدد اللازم للمعالجة، أو الاختطار المطلق.

علم الأدوية الوبائي

Pharmacoepidemiology

يُعَدّ علم الأدوية الوبائي دراسةً لاستعمال الأدوية وتأثيراتها في أعداد ضخمة من الناس. وتُستَعمَل بعض مبادئ علم الأدوية الوبائي لاكتساب بصيرة إضافية في النجاعة efficacy، وفي المأمونية ولاسيما للأدوية الجديدة فور مرورها من التعرّض المحدود في التجارب العلاجية ذات الشواهد قبل التسجيل إلى شروط أكثر حرّية عند استعمالها في المجتمع. ولا تُعَدّ هذه التجارب (المرحلة 4) تجريبية (كما في التجربة المُعَشّاة حيث يجري مراقبة الدخول والتخصيص في المعالجة على نحو مُقيَّد). لكنها تُعَدّ *كمشاهدات observational* من حيث تجميع المجموعات المقارَنَة من الأشخاص المعالَجين (أو المشاهدات) في الطريقة الاعتيادية من الرعاية الطبية. وتعود دراسات المشاهدات إلى خصوصيتها عندما تكون التجارب المعشاة ضخمةً لدرجة غير قابلة للتطبيق لوجيستياً ومالياً. وتُستَعمَل الأساليب التالية.

دراسة مشاهدات الأتراب Observational cohort studies[32] تجري متابعة المرضى المتناولين للدواء لتعيين النتائج (العلاجية أو الضارة). وعادةً ما يُعَدّ هذا بحثاً ذا نظرة مستقبلية (استباقية) كما يُعَدّ رصد حدَث الوَصْفة *Prescription event monitoring* (لاحقاً) مثالاً، وتوجد نزعة متزايدة نحو إدراك أنه ينبغي رصد معظم الأدوية الجديدة بهذه الطريقة عندما يتحول وصف الدواء إلى وصف عامّ. وتتضمّن الفروق الرئيسية انتقاء المجموعة الشاهدة الملائمة، والحاجة إلى أعداد ضخمة من الأشخاص وإلى ترصُّد مطوَّل. يُعَدّ هذا النوع من الدراسة أدنـى علمياً من دراسة الأتراب التجريبية (التجربة المعشاة ذات الشواهد) ومُرهِقَة في البحث عن الأدوية. والحمد لله فقد ابتكَر علم الأدوية الوبائي الذكي بديلاً جزئياً، وهو دراسة الحالة ذات الشاهد.

دراسات الحالة ذات الشاهد Case-control studies

ويعكِس هذا اتجاه المنطق العلمي من النظرة المستقبلية، "ماذا يحدث بعدُ" (*استباق prospective*) النظرة الماضية، "ما قد حدث في الماضي" (*استعاديّ retrospective*)[33]. حيث يُجَمِّع المحقِّق investigator مجموعة من المرضى لديهم حالة يُراد استقصاؤها، ومثال ذلك، النساء اللاتـي كان لديهنّ نائبة episode من الانصمام الخثاري thromboembolism. ومن ثم يجري تجميع المجموعة الشاهدة من نساء لم يكن لديهن نائبة

[31] على سبيل المثال، تحمل المعالجة الدوائية لضغط الدم المرتفع اختطارات، ولكن تتفاوت اختطارات المرضى كثيراً وفقاً لوخامة المرض: واعتماداً على الاختطار المطلَق البدئي، تتراوَح منافع خفض ضغط الدم من الوقاية من حدث قلبـي وعائي سنوياً من كلّ 20 شخص معالَج تقريباً إلى الوقاية من حَدَث واحد من كل 20 شخص معالَج. ويُعَدّ مستوى الاختطار الواجب بدء المعالجة من أجله قابلاً للنقاش (Jackson R et al 1993 Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document, British Medical Journal 307: 107.)

[32] تستعمل هنا لمجموعة من الناس يمتلكون صفة مشتركة، أي الذين يتناولون الدواء نفسه.

[33] لهذا السبب سمّاها Feintein بالدراسات الأترابية trohoc (الأترابية cohort التـي تعنـي ارتداد backwards).

من الانصمام الخثاري، أي من العمر نفسه، ورقم الولادة party نفسه وعادات التدخين نفسها، ومن المقبولات بالمستشفى لأسباب أخرى، أو من سجلات الرعاية الأولية. ويجري كذلك أخذ القصة الدوائية كاملةً من كل مجموعة، أي تجري متابعة الاستعدادات المسبقة للمجموعتين لتعيين التناسب (الاطّراد) في كل مجموعة، والذي اتّخذَ العاملِ المشتبه به في هذه الحالة، وهو حبة pill مانع الحمل الفموي.

يتطلب استقصاء السؤال في حالة الانصمام الخثاري وحبة مانع الحمل المؤلفة من الإستروجين والبروجستوجين بوساطة وسائل دراسة الأتراب ذات الشاهد، أعداداً ضخمة من الأفراد[34] (يُعَد الأثر الضائر غير شائع والحمد لله) ومتابَعَة على مدى سنوات. ويتطلب استقصاء السرطان والحبة المانعة للحمل بوساطة الدراسة الأترابية ذات الشاهد متابعةً مدتها 15 – 10 عاماً. ولكن يمكن إجراء دراسة الحالة ذات الشاهد سريعاً؛ حيث تملك مزيّة البدء بعدد أقل بكثير من الحالات المرضية (مئات)؛ ولكنها تملك سيئة في أنها تتابع الأشخاص بطريقة ارتدادية وثمّة شك دائم بوجود تحيزّات غير معروفة ولا يمكن تجنبها في انتقاء كلّ من المرضى والشواهد. ومرة ثانية هنا، يُحَسِّن التكرار في المستقبل للدراسات لتعزيز الثقة في النتيجة على نحو كبير، وعندما تكون النتائج نفسها.

وأما *السيئة الرئيسية* في دراسة الحالة ذات الشاهد فهي أنها تتطلّب فرضية محدّدة (واضحة) أو شكّ في السببيّة. أمّا الدراسة الأترابية من ناحية ثانية فلا تتطلب ذلك؛ يمكن متابعة الأشخاص "لرؤية ما يحدث" (حتـــى السجّل). ولا تُبَرهِن دراسات الحالة ذات الشاهِد على التسبيب[35] causation. إذ إنها تبيِّن الترابطات association، مروراً بالمحققين والقرّاء الناقدين في تقرير ما هو التفسير الأكثر جدارةً بالتصديق.

نُظُم الترصُّد: التيقظ الدوائي

SURVEILLIANCE SYSTEMS: PHARMACOVIGILANCE

يصل الدواء إلى السوق بعد معرفة مقدار كبير عن فعاليته العلاجية ومقدار أقل نوعاً ما عن مأمونيته ضمن شروط استعماله في أعداد ضخمة من المرضى بحسب الأمراض التـــي يتناولون أدوية أخرى من أجلها. يشير مصطلح *التيقظ الدوائي* إلى عملية الاستعراف والاستجابة لمسائل المأمونية الدوائية من خلال التحري في المجتمع عن التأثيرات الضائرة للدواء عادةً. ولقد ازداد تطور النظم المعقدة وعلى مدى سنين عديدة لتوفير الإشراف على الأدوية في مرحلة ما بعد التسويق. ويجري دعم هذه النظم بقوة بوساطة الحكومات لفهم الأسباب. ولذا جرى وضع هذا الموقف:

يمكن تطبيق أربعة أنواع منطقية على رصد مأمونية الدواء:

- محاولة المتابعة الأترابية الكاملة لمستخدمي الدواء (الجديد) مادام يعتقد أن امتلاك المعلومات الكافية ضرورياً.
- إنجاز دراسات خاصّة في مناطق يمكن التكهن بأنها تعطي معلومات مفيدة.
- محاولة كسب الخبرة من التبليغ النظامي عن التفاعلات الدوائية الضائرة المتوقعة من المِهَن الطبية أثناء الاستعمال السريري النظامي للدواء.
- فحص اتجاهات المرض في ما يخص السببية المتعلقة بالدواء[36].

كثيراً ما يستند الإشراف على مأمونية الدواء إلى تقنيات علم الأدوية الوبائي التـــي تتضمَّن:

التبليغ الطوعي Voluntary reporting يجري تزويد الأطباء والممرضات والصيادلة ببطاقات لتسجيل التفاعل الضائر المتوقَّع من الأدوية. ويُدعى في المملكة المتحدة UK،

[34] طوَّعَت الكلية الملكية للممارسين العامين في المملكة المتحدة 23000 امرأة تستعمل الحبوب pill و23000 امرأة كشواهد عام 1968 وصدر التقرير في عام 1973. فوجد ما يقارب الضعف في وقوع الخثار الوريدي عند اللواتـــي يستعملن الحبة pill التوليفية (وقد جرى إنقاص جرعة الإستروجين بعد هذه الدراسة).

[35] تُعَدّ الدراسات الأترابية التجريبية (التجارب المُعشّاة ذات الشواهد) على أرضية راسخة في ما يتعلق بالتسبيب. وينبغي وجود فرق منهجي واحد فقط بين المجموعات في الدراسة الأترابية التجريبية (أي المعالجة قيد الدراسة). بينما قد تختلف المجموعات على نحو منهجي في عدة طرق في دراسات الحالة ذات الشاهد.

[36] Edwards I R 1998 A perspective on drug safety. In: Edwards IR (ed) Drug Safety. Adis International, Auckland, p xii.

بنظام "البطاقة الصفراء" وتُقارِن لجنة مأمونية الأدوية Committee on Medicines النتائج فتنصَح وكالة ضبط الأدوية Medicined Control Agency الحكومية. وتجري التوصية بهذا من أجل:

- الأدوية الأحدَث newer: ينبغي التبليغ عن جميع التفاعلات المتوقعة، أي عن أيِّ حدث ضائر أو غير متوقَّع، مهما كان صغيراً مما قد يُعزى إلى الدواء.
- الأدوية المُنجَزة established: ينبغي التبليغ عن جميع التفاعلات الخطيرة المتوقعة، حتـــى عندما يكون التأثير مُدْرَكاً جيداً.

يعتمد هذا النظام حتماً على البديهة والإدارة من الذين يسألون عن الاستجابة. وتوحي المسوح بأنه يجري التبليغ عن أكثر من 10% من التفاعلات الخطيرة. ويُعَدّ التبليغ الطوعي فعّالاً في استعراف التفاعلات التـــي تظهَر بعد بدء المعالجة القصيرة، أي على توفير الإنذارات warning الباكرة عن سمية الدواء. وهكذا يُعَدّ خطأً أولياً في الإشراف في مرحلة ما بعد التسويق. وعلى كل حال، يُعَد التبليغ منخفضاً عن التفاعلات ذات الكمون الطويل الأمد، مثل خلل الحركة المتأخرة tardive dyskinesia بسبب الاستعمال المزمن لمضاد الذهان neuroleptic. وقد يتحرّى هذا النظام أندَرْ الأحداث عندما لا يملك تحديداً للحساسية الكمية، ومثال ذلك، تلك الأحداث ذات الوقوع 1:10000 – 1:5000. وعلى كل حال لا يُعَوَّل على النُظُم الطوعية في تقييم وقوع التفاعلات الضائرة، حيث يتطلّب ذلك المعدّل المرتفع في التبليغ (البَسْط أو صورة الكسر) ومعرفة معدّل استعمال الدواء (المقام أو القاسِم أو مخرج الكسر).

رصد حدث وصف الأدوية Prescription event monitoring يُعَدّ هذا شكلاً من دراسة المشاهدات الأترابية حيث يجري جمع الوصفات للدواء (ولِنَقُل 20000) (يُعَدّ هذا عملياً في المملكة المتحدة بوجود الخدمات الصحية الوطنية، حيث تُرسَل الوصفات إلى مرجعية مركزية منفردة للتسعير والدفع للصيدلي). ويُرسِل الوصّاف استبياناً يسأل عن تبليغ جميع الأحداث التـــي حصلت (وليس التفاعلات الضائرة المتوقعة فحسب) بدون الحكم على المُسَبِّب. وهكذا "تُعَدّ الساق المكسورة حدثاً. فإذا ترابَطَت الكسور أكثر مع هذا الدواء فقد تكون بسبب نقص ضغط الدم hypotension وتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS أو بسبب مرض استقلابـــي"[37]. يمكن إجراء الدراسات الاستباقية prospective والاستعادية retrospective بوساطة ربط الممارسة العامة وسجلات المستشفى وشهادات الوفاة، كما يمكن تحرّي التأثيرات غير المتوقعة. ويمكن استعمال رصد حدَث الوصفة روتينياً للأدوية المرخّصة حديثاً، ولاسيما الأدوية التـــي يجري وصفها كثيراً في الممارسة العامة، ويمكن غرسها بسرعة كذلك استجابةً لازدياد الشكّ، ومثال ذلك، التقارير العفوية.

يسمح ارتباط السجل الطبـــي Medical record linkage بالحاسوب لأحداث الحياة والصحة في المجتمع (الولادة، الزواج، الوفاة، القبول في المستشفى) للربط مع تاريخ استعمال الدواء. ويجري تطوير هذا على قدر ما تسمح به الموارد. ويتضمّن رصد حدث الوصفة (الوارد سابقاً). وتُعَدّ قاعدة معطيات بحوث الممارس العام General Practitioner Research Data Base في وكالة ضبط الأدوية Medicines Control Agency أضخم طريقة لارتباط السجل الطبـــي في المملكة المتحدة.

الإحصاءات السكانيةً Population statistics، ومثال ذلك، سجلات العيوب الولادية وسجلات السرطان. ولا تُعَدّ حساسة ما لم يكن الحدث المُحَرَّض بالدواء ملحوظاً بقوة أو كثير التكرار. ويمكن البدء بدراسات الحالة ذات الشاهد ودراسات المشاهدات الأترابية ذات الشاهد عندما توقَظ الشكوك.

قوة البيِّنة STRENGTH OF EVIDENCE

يُوصَف عدد من أنماط الاستقصاء السريري في هذا الفصل وفي أمكنة أخرى من هذا الكتاب. ويُعَدّ الحكم على

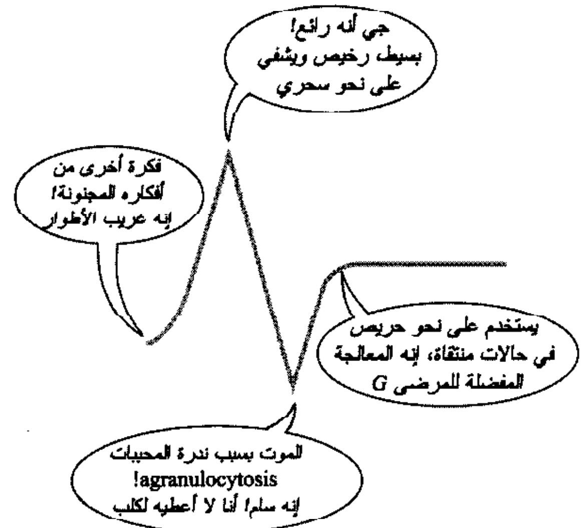
---

[37] In man W H W et all 1998 Prescription - event monitoring. In: In man WHW (ed) Monitoring for drug safety 2nd edn. MTP, Lancaster, p217.

قوة البيّنة الناشئة عن الأنماط المختلفة للدراسة الوثيق الصلة بوضوح باتخاذ القرارات السريرية عن مَساق الفعل العلاجي. وجرى تلخيص ذلك كما يلي، مُنَظَّماً وفق المرتبة[38].

1. المراجعات المنهجية وتحليل ميتا.
2. التجارب المعشّاة ذات الشواهد، مع نتائج محدَّدة (فواصل الثقة لا تتراكب مع عتبة التأثير المُعْتَدّ سريرياً).
3. التجارب المعشّاة ذات الشواهد، مع نتائج غير محددة (الفرق الذي يوحي بتأثيرات معتدة سريرياً، ولكن بدون فواصل ثقة متراكبة مع عتبة هذا التأثير).
4. الدراسات الأترابية Cohort studied.
5. دراسات الحالة ذات الشاهد Case-Control studies.
6. مسوحات المقطع العرضي Cross-sectional surveys
7. تقارير الحالات Case reports.

في الاستنتاج[39] IN CONCLUSION



الشكل 4.4: التذبذب أثناء تطوير الدواء[40].

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Biomarkers Definitions Working Group 2001 Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology and Therapeutics 69: 89–95

Bland J M, Altman D G 2000 Statistical notes. The odds ratio. British Medical Journal 320: 1468

Chalmers I 1995 What do I want from health research and researchers when I am a patient? British Medical Journal 310: 1315–1318

Chatellier G et al 1996 The numbers needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. British Medical Journal 312: 426–429

Doll R 1998 Controlled trials: the 1948 watershed. British Medical Journal 317: 1217 (and following articles).

Egger M et al 1997 Meta-analysis. Principles and practice. British Medical Journal 315: 1533–1537 (See also other articles in the series entitled 'Meta-analysis'.)

Emanuel E J, Miller F G 2001 The ethics of placebo-controlled trials — a middle ground. New England Journal of Medicine 345: 915–919

Greenhalgh T 1997 Papers that report drug trials. British Medical Journal 315: 480–483 (See also other articles in the series entitled 'How to read a paper'.)

Hróbjartsson A, Gøtzsche P C 2001 Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. New England Journal of Medicine 344: 1594–1602

Kaptchuk T J 1998 Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. Lancet 351: 1722–1725

Levy G 1992 Publication bias: Its implications for clinical pharmacology. Clinical Pharmacology and Therapeutics 52: 115–119

Lewis J et al 2002 Placebo-control led trials and the Declaration of Helsinki. Lancet 359: 1337–1340

Pogue J, Yusuf S 1998 Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 351: 47–52

Silverman W A, Altman D G 1996 Patients' preferences and randomized trials. Lancet 347: 171–174

Sibbald B, Roland M 1998 Why are randomised controlled trials important? British Medical Journal 316: 201 (See also subsequent articles in this series entitled 'Understanding controlled trials'.)

Urquhart J 2001 Demonstrating effectiveness in a post-placebo era. Clinical Pharmacology and

---

38 Guyatt G H et al 1995 Journal of the American Medical Association 274:1800.

39 بالإذن من Dr Robert H Williams and the Editor of the Journal of the American Medical Association.

40 "لنَصف هذا الدواء الجديد بسرعة طالما يُعَدّ فعالاً" Richard Asher.

Clinical pharmacology with confidence [intervals]. British Journal of Clinical Pharmacology 37: 309
Therapeutics 70: 115–120
Waller P C, Jackson P R, Tucker G T, Ramsay L E 1994

5

التنظيم الرسمي للأدوية Official regulation of medicines

الملخص

يصف هذا الفصل خلفية عن التساؤل حول ضرورة تنظيم استعمال الأدوية والإمداد بها، وما الطرق التـي يجري بها تدبير هذه العمليات.

- أسس التنظيم: المأمونية، والنجاعة، والجودة، والإمداد.
- الجهاز التنظيمي للأدوية الحاليّة.
- متطلبات الأيام الحاضرة.
- الأدوية المزورة (المزيّفة) Counterfeit drugs.
- الملحق Appendix: كارثة الثاليدوميد thalidomide.

أسس التنظيم Basis for regulation

إن الأطباء والمرضى ليسوا بموضع اتخاذ القرار بأنفسهم حول الأدوية التـي يستعملونها، أيّ ما هو الدواء الذي يعدُّ نقياً Pure وثابتاً *stable*، وفعالاً *effective*، ومأموناً *safe*.

فهُم يحتاجون لضمان أن الأدوية التـي تُقدَّم لهم تلبـي هذه المتطلبات وتُدعَم بالمعلومات التـي تسمح بالاستعمال الأمثل. وتُستخرَج المعلومات عن الأدوية واستعمالها من التاريخ، وثمة إجبار على حاملي التراخيص بالمراجعة المستمرّة لتراخيصهم ولاسيّما ما يتعلّق بالمأمونية safety. وتستطيع السلطات التسويقية Marketing Authorisation Holders (MAH)، أي الشركات الصيدلانية أيضاً تبديل النظرة الخاصة للنجاعة efficacy في ترخيصهم؛ ومثال ذلك، الاستطبابات الجديدة، وتوسيع المجموعات العُمرية، أو تبديل معلومات المأمونية ومثال ذلك، إضافة تحذيرات warning جديدة، أو موانع استعمال contraindications جديدة. وقد تحتاج مظاهر الجودة أيضاً، إلى التنقيح كلما تبدّلت الممارسات الصناعية. تمتلك السلطات التسويقية MAH'S دوافع ربح قويّة في صنع المطالبات claims حول أدويتهم. وتستطيع الحكومات فقط توفير الضمان عن جميع هذه المظاهر أثناء حياة الدواء، (بقدَر ما يمكن توفيره).

إن مبادئ التنظيم الرسمي (القانونـي) للأدوية هي:

- لا تسوّق الأدوية بدون الترخيص المسبَق من الحكومة.
- يُمنَح الترخيص على أسس من التقييم العالمي[1] التالية:

– **المأمونية safety**، في ما يتعلق باستعماله: يُعدّ التقييم عند نقطة التسويق احتياطياً إذ يُتابع في المجتمع بوساطة برنامج التيقظ الدوائي pharmacovigilance.

– **النجاعة efficacy**، (وعادة ما تتضمن الآن جودة الحياة)

– **الجودة quality**، أي النقاوة purity، والثبات stability (الحياة على الرف)

– **الإمداد supply**، أيْ فيما إذا كان الدواء ملائماً لتوفيره على نحو مقيَّد إلى العموم أو أنه ينبغي تقييده للبيع من خلال الصيدليات أو بوصفات الأطباء، ما هي المعلومات

[1] باستثناء حالة الأدوية العشبية الشعبية (والتـي يمكن أن تكون غير فعالة و/أو غير خطيرة)، وكذلك مواد أخرى مستخدمة في "الممارسات المشروعة" في الطب المتمِّم، والتـي لا يمكن تلبية هذا المتطلّب لأجلها. عندما وجَدَ المنظِّمون الرسميون أنفسهم بين "صخرة" المحافظة على المبادئ العلمية و"المكانة الصعبة" لقدسية الأدوية المتمِّمَة المألوفة من الجمهور (استحالة سياسية)، تفاعلوا بما يتفق مع التقاليد العليا لمهنتهم كموظفين حكوميين مدنيين. ولقد أنتجوا مزيجاً توفيقياً من التنظيمات التـي أعيد تفسيرها مع لصاقة توضيحية تحذيرية تسمح باستمرار بيع هذه المنتجات بدون تضليل للجمهور أو خداعه، وهذا ما يُؤمل به.

المطبوعة المتوجبة على الشركة البائعة للدواء (اللصاقة، والوريقات/النشرات leaflets)

• يضع الترخيص مواصفات الاستطبابات السريرية التــي يمكن تعزيزها لفترة محدَّدة (5 سنوات)، ويمكن تجديدها حسب الطلب.
• قد تأمر السلطة التنظيمية بسحب الدواء من السوق في أي وقت لسبب وجيه.
• يمكن تغيير الترخيص بطلب من السلطة التسويقية MAH بما يتماشى مع أقسام النجاعة، والمأمونية والجودة عند تاريخه الجديد.

يطلب المصنعون والمطورون ببساطة بأن يجري إخبارهم عن المواد التــي يجري تنظيمها والتــي لا يجري تنظيمها[2] وما أنواع المعطيات ومقاديرها التــي تميل لإقناع السلطة التنظيمية في الموافقة على طلب التسويق (الترخيص) لأي غاية طبية. باختصار، يهدُف تنظيم الأدوية إلى توفير تقييم موضوعي وصارم وشفّاف للنجاعة والمأمونية والجودة بغرض حماية الصحة العمومية وتعزيزها ولكن بدون إعاقة الصناعة الصيدلانية. وتستحق شدة المصالح القائمة بين المنظِّم والمنظَّم[3] التقدير والإعجاب.

الخلفية التاريخية HISTORICAL BACKGROUND

توازَت في بداية القرن العشرين بداية التدخّل الحكومي الأساسي في حقل الأدوية مع تشعّب الأدوية التخليقية عندما توسّع دستور الأدوية[4] المألوف والشعبــي ببطء ومن ثم تسارع كثيراً في منتصف هذا القرن.

أجيز أول قانون تنظيمي شامل والذي تطلّب اختبار ما قبل التسويق، في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1938، عقب وفاة ما يقارب 107 أشخاص بسبب استعمال دي اثيلين غليكول diethylene glycol (مُكوِّن في مانعات التجمّد) كمذيب من أجل تحضير سائل ثابت من سلفانيلاميد sulphanilamide لمعالجة العداوى[5] infections الشائعة. لقد كان تناوله من قبل الأطفال ملائماً؛ كانت سمية الإيثيلين غليكول (العصبية المركزية CNS، الكلوية الكبدية) معروفة مسبقاً. وكانت "اختبارات" ما قبل التسويق فقط لأجل المَظْهَر، والعبير fragrance والنكهة flavour. كانت الإجراءات متوافقة مع القانون القائم آنذاك في الولايات المتحدة الأمريكية. إذ قال رئيس الشركة أنه كان آسفاً لأجل الوفيات ولكنه لم يشعر بالمسؤولية.

لم تتعلم الدول الأخرى الدرس المتاح في الولايات المتحدة الأمريكية فكانت كارثة الثاليدوميد thalidomide عام 1961 (الفصل 5، الملحق) عبرةً لجعل جميع الحكومات في العالم تبدأ مراقبة شاملة لجميع مظاهر إدخال الدواء والمطالبات العلاجية والإمداد، أما الحكومات التــي كان لديها مسبقاً بعض نظم المراقبة فقامت بتقويتها.

كانت النتائج المباشرة في المملكة المتحدة اثنتين، إنشاء مخطط التبليغ التلقائي عن التفاعل الدوائي الضائر (نظام البطاقة الصفراء) والتشريعات لتوفير التضبيط التنظيمي لمأمونية الأدوية

---

[2] من الواضح أنه يستحيل جدولة المواد التــي سيتمّ تنظيمها إذا توجَّب على أحد ما يوماً ما الاختيار لتخليقها. لذلك يستند التنظيم إلى إمداد "المنتجات الطبية"، أي تنظِّم المواد وفقاً لاستعمالها المفترض؛ يجب تعريفها بطريقة تقاوم التحدي (التحريض) القانونــي (أو اللغة التنظيمية المتكلّفة/القانونية جداً). لقد اكتسبت المصطلحات التالية قبولاً غير رسمي لأجل "مواد بين بين/على الحدود" (التــي قد تنظَّم أو لا تُنظَّم): *الصناعة الغذائية nutriceutical*: غذاء أو جزء من غذاء يوفّر منافع دوائية، *والصناعة التزويقية (التجميلية) cosmeceutical*: المستحضر التزويقي (التجميلي) الذي يمتلك أيضاً استعمالاً دوائياً.

[3] على الرغم من أن كثيراً من الأطباء قد يزدرون "الأفكار التنظيمية" البيروقراطية، فإن التنظيم يوفّر خدمةً هامة ويُعَد وسيلةً يبغي للأطباء امتلاك بعض التبصرّ في عملها، إذ إن بعض المُشكلات الحقيقية جداً جرت مواجهتها من قبل موظفي الحكومة العموميين الذين يحاولون العمل الجيد بدون المخاطرة بفقدان وظائفهم.

[4] دستور الأدوية Pharmcopocia: كتاب (رسمي عادةً) يدرج أسماء الأدوية، واستعمالاتها، ومعايير نقاوتها.

[5] تقرير من أمانة سر الزراعة المُحال استجابةً لقرارات من مجلس النواب والشيوخ (USA). Journal of the 1937 American Medical Association 111:583, 919. يوصى بقراءتها. وحدثت أزمة مشابهة بين عامي 1990 – 1992: أنظر أيضاً Hanif M et al 1995 Fatal renal failure caused by diethlene glycol in paracetamol elixir. Banglandesh epidemic. British Medical Journal 311:88.
ملاحظة: الدي ايثيلين غليكول الرخيص الثمن.

وجودها ونجاعتها من خلال النظم المعيارية والمرجعية والتيقظ الدوائي pharmacovigilance والتفتيش inspection (Medicines Act 1968). وكان إنجاز لجنة مأمونية الأدوية-Committee of Safety Medicines مَعْلَماً إضافياً لنصح السلطة المُرَخصة Licensing Authority في المملكة المتحدة. وعلى الرغم من هذه النظم الواقية حدَثَت كوارث دوائية أخرى. ففي عام 1974 جرى سحب البراكتولول practolol العامل المحصر – للبيتا β بسبب المتلازمة النادرة ولكن الوخيمة المؤثرة على العينين ونواحي مخاطية جلدية أخرى في الجسم (غير متحرّى عنها بوساطة الاختبارات على الحيوانات). وفي عام 1982 وُجدَ أن البنوكسابروفين benoxaprofen، الدواء المضاد للالتهاب غير الستيرويدي، يسبِّب آثاراً ضائرةً خطيرة تتضمن انفكاك الظفر onycholysis والتحسُّس الضوئي photosensitivity عند المرضى المسنّين. ولقد جرى إدخال الجهاز التنظيمي الأوروبـــي European regulatory system الجديدة عام 1995.

الأجهزة التنظيمية الحالية للأدوية

CURRENT MEDICINES REGULATORY SYSTEMES

تمتلك جميع الدول التـــي تُرخِّص فيها الأدوية للاستعمال جهازاً تنظيمياً. من وجهة نظر السلطة المرجعية التسويقية MAH (الشركة الصيدلانية) الساعية إلى حقوق التسويق عبر العالم، فيجب أن تلبـــي متطلبات برامج هيئاتها التنظيمية التـــي تتضمن إدارة الأغذية والأدوية Food and Drug Adminisration (FDA) للولايات المتحدة USA، ووكالة تقييم الأدوية الأوروبية European Medicines Evaluation Agency (EMEA) للاتحاد الأوروبـــي ومكتب الشؤون الصيدلانية اليابانـــي Japanese pharmaceutical Affairs Bureau. وتبقى الهيئات التنظيمية الوطنية لأعضاء الاتحاد الأوروبـــي الإفرادية في مكانها وتعمل مع وكالة تقييم الأدوية الأوروبية EMEA. تُمنَح التراخيص الوطنية من خلال الولايات الأعضاء إفرادياً وتحافظ على مسؤولية خاصة بمسائل الصحة العمومية في دُوَلها الذاتية ويُعَدّ هذا التقدير والاحترام للنظام في أوروبا هاماً. فحتـــى عام 1995 كانت طلبات الترخيص من هذه السلطات (المرجعيات) الوطنية منفصلة. وكان هذا مضيعة ضخمة للوقت والقدرة البشرية، إذ كان على مطوّري الدواء تكييف بحوثهم وبرامج التطوير السريرية لتلبِّـــي المتطلبات الوطنية المتنوعة (البروقراطية عادةً). وبالإضافة لدخول النظام الأوروبـــي، فقد تمّ أيضاً إنجاز تجانُس هام في الممارسات والإجراءات على مستوى الكرة الأرضية (ولاسيمّا أوروبا، واليابان، والولايات المتحدة USA) من خلال مؤتمرات المجانسة الدولية International conferances on Harmonisation (راجع الفصل 4، الهامش 4).

يمكن ترخيص الأدوية في الاتحاد الأوروبـــي بثلاث طرق:

- يَسْمَح الإجراء المركزي بتقديم الطلبات مباشرة في وكالة تقييم الأدوية الأوروبية EMEA ثم تخصص للتقييم في إحدى الحكومات الأعضاء (المقرِّر rapporteur) بمساعدة حكومة عضو أخرى (المقرر المساعد co-rapporteur). ويعَدّ هذا الأسلوب إلزامياً لمنتجات التكنولوجيا أي البيولوجية واختيارياً للمنتجات الدوائية الجديدة.
- تسمح إجراءات الاعتراف المتبادلة وغير المركزية لطالبـــي الترخيص بتسمية إحدى الحكومات الأعضاء (تُعرَف الحكومة العضو المرجعية)، التـــي تُقيِّم الطلَب وتطلب الرأي من دول أعضاء أخرى (مَعْنِّية). وسيبقى منح هذا الترخيص اعترافاً متبادلاً تلقائياً في هذه الحكومات الأخرى ويوفر الموافقة التـــي يتم إيصالها بين هذه الحكومات. وهناك إجراء تحكيمي لحل النّـــزاعات.
- يمكن للمنتَج الذي يسوَّق في دولةً مفردة أن يُطبّق ترخيصه من خلال الأسلوب الوطنـــي لكل دولة.

تتصرف الأنظمة الأوروبية وفقاً لخطوط زمنية مقيَّدة وإجراءات مكتوبة وثمة إجراءات موضوعة للتداول مع الخلافات بين الحكومات الأعضاء وحقوق الاستئناف للطلبات ضد رافض الترخيص.

وبعد ترخيص الدواء للبيع عبر إحدى الإجراءات السابقة يبقى مُسْتَقبل future حياته التنظيمية ضمن ذلك الإجراء. وتُرَاجع التراخيص كل 6 أشهر في السنتين الأوليتين ثم سنوياً

حتـــى 5 سنوات ثم يُجَدَّد بالتتابع بفواصل 5 سنوات. ويُعَدّ تجديد الترخيص مسؤولية حاملي السلطة التسويقية MAH على نحو رئيسي ولكنه يتطلب الإثبات من السلطة المرجعية التنظيمية. وهذه فرصة للسلطة التسويقية MAHs للمراجعة، ولاسيّما مفاهيم المأمونية لجعل الترخيص في خط مع الممارسة السريرية الحالية. ويجب أن تجرى أي تغيرات على التراخيص بالتوافق مع الترخيص الأصلي (المأمونية، النجاعة أو الجودة، راجع ما سيأتـــي) ويجب أن تُدَعَّم بالمعطيات التـــي يمكن أن تكون أساسية لأجل الاستطباب الرئيسي.

المتطلبات Requirements

ترخيص التجارب السريرية في المملكة المتحدة
AUTHORISATION FOR CLINICAL TRIALS IN THE UK

أكّد مرسوم الأدوية لعام 1968 على المصطلحات التـــي يمكن وفقها لاستقصاءات الدواء الكامن والجديد أن تُجرى على البشر. ولا تملك السلطة[6] المرجّعية المرخّصة متطلبات قاسية في ما يتعلّق بجميع المعطيات الواجب توفيرها قبل إمكانية إعطاء الترخيص للتجربة السريرية للدواء الجديد. وقد تُرك هذا إلى حكم مقدِّم الترخيص ولكنه يتضمن دائماً بروتوكولاً مفصلاً عن التجربة السريرية وحيوانات التجربة الداعمة في علم الأدوية والسموم.

تُنصَحُ وكالة مراقبة الأدوية MCA بخبرات خبير مُستَقل، تتوضع في لجنة مأمونية الأدوية Committee on Safety of Medicinesولجانها الفرعية في ما يتعلق بمَناسَبَة التطبيق. فإذا كان الرأي إيجابياً تعطى شهادة التجربة السريرية Clinical Trial Certificate (CTC) صالحة لمدة سنتين، وقابلة للتجديد) ويمكن البدء بالتجربة. وعندما تكون معطيات التجربة السريرية عن الدواء موجودة مسبقاً، يمكن تسريع الإجراءات عبر تقديم الملخص ما قبل السريري ومعطيات المتطوعين البشر في ما يتعلق بالحرائك الدوائية وقابلية التحمّل tolerability (الإعفاء من التجارب السريرية Clinical Trail Exemption أو إجراء CTX). ويمكن البدء بالدراسة ما لم تعترض وكالة مراقبة الأدوية MCA في خلال 35 يوماً. ومن المظاهر الإضافية الهامة في التنظيم (وربما اللاتنظيم) في المملكة المتحدة أنه لا يُطلَب الترخيص authorisation ببدء التجارب مع الدواء الجديد المحتمل على المتطوعين الأصحاء على الرغم من أن موافقة لجنة مراجعة الأخلاقيات المحلّية مطلوبة. وقد وفّر هذا حافزاً لاستقصاء الدواء الجديد على البشر، ولكن مراسيم الاتحاد الأوروبـــي، عندما تطبَّق، ستزيل هذه الحرية، وستتطلّب موافقة تنظيمية مسبقة لجميع التجارب السريرية، أي التـــي تتضمن المرحلة 1.

مراجعة تنظيمية لطلب الدواء الجديد
REGULATORY REVIEW OF A NEW DRUG APPLICATION

تتطلّب السلطة المرجعية التنظيمية للدواء ما يلي:

- **الاختبارات ما قبل السريرية Preclinical tests**
  - اختبارات تنفذ على الحيوانات للسماح ببعض التكهّن prediction عن النجاعة الكامنة والمأمونية في البشر (راجع الفصل 4).
  - ضبط الجودة الكيميائية والصيدلانية، ومثال ذلك، النقاوة، والثبات stability، والتركيبة formulation.
- **الاختبارات السريرية (البشر) (المراحل 1، 2، 3) Clinical (human) test (Phases 1, 2, 3)**
- قد تستغرق العملية الكاملة الموثوقة للمراجعة التنظيمية لدواء جديد (كيان كيميائي جديد) عدة أشهر.
- **معرفة الأثر البيئي للصناعات الصيدلانية Knowledge of the environmental impact of pharmaceuticals**

تتوقّع السلطات والمرجعيات التنظيمية من المصنّعين أن يواجهوا هذا المعنـــى عند تقديم طلب تسويق كيانات كيميائية جديدة. وتتضمن المظاهر الصناعية (التلوث الكيميائي) وتوضيب الأدوية packaging (رمي الفضلات)، والتلوث من الاستعمال المباشر immediate، ومثال ذلك

[6] تتكون السلطة المرجعية المرخّصة من الوزارات المسؤولة ووكالة مراقبة الأدوية Medicines Control Agency (MCA) أي السلطة التنفيذية في قسم الصحة.

مضادات المكروبات، والاستعمال الآجل، أي الأدوية أو المستقلبات الداخلة في سلسلة الغذاء أو الماء، عندما يكون الاستعمال جسيماً، ومثال ذلك، الهرمونات.

مراجعة تنظيمية Regulatory review

باستعمال أحد الأجهزة التنظيمية الموصوفة سابقاً، من الطبيعي أن تقوم إحدى السلطات أو المرجعيات بمراجعة من مرحلتين:

1. فحص المعطيات قبل السريرية لتعيين فيما إذا كان الدواء مأموناً على نحو كافٍ لاختباره من أجل النجاعة العلاجية البشرية (المتكهنة).
2. فحص الدراسات السريرية لتعيين ما إذا تمّ إظهار أن الدواء فعّال علاجياً مع المأمونية الملائمة لاستعماله[7].

إذا كان القرار مُحبَّذاً، يجري منح الدواء ترخيصاً للتسويق (لمدة 5 سنوات: قابلة للتجديد)، مما يسمح بتسويقه *لاستعمالات علاجية نوعية*. ويجب أن تُرضي هذه السلطة نفسها من حيث كفاية المعلومات الواجب توفيرها للوصّافين في ملخّص مواصفات Summary of Product Cherect-ersitics (SPC) وأيضاً في وريقات (كرّاسة) معلومات المريض Patient Information Leaflet (PIL).

يجب أن تجري الموافقة على وُريقة leaflet معلومات المريض PIL أيضاً من قبل السلطة المرجعية المُرَخِّصة، وأن تُصنَّف بوضوح مُلَخّص مواصفات المُنتَج، وأن تكون شاملة ومفهومة للمرضى والمهتمين. وعندما يمتلك الدواء مزية خصوصية، ولكنها مصحوبة مع اختطار خاص فقد تفرض قيود على ترويجه واستعماله، ومثال ذلك، الايزوتريتينوين isotretinoin والكلوزابين clozapine.

يتمحور قرار موافقة السلطة التسويقية على إجراء تقييم بوساطة كادر طبي مهني وعلمي وإحصائي وصيدلاني، في إحدى الوكالات الوطنية. ويستخدم هذا الكادر كموظفين حكوميين مدنيين ضمن وكالة مراقبة الأدوية MCA ويجري

[7] يُملي الحسّ العام (الشائع) أن ما هو "مأمون" في المصطلحات التنظيمية لأجل ابيضاض الدم leukaemia قد لا يكون "مأموناً" من أجل القلق anxiety.

إرشادهم من قبل لجان خبيرة مستقلة ومتنوعة (راجع ما سبق).

عندما ما يمنح الدواء الجديد الترخيص التسويقي فإنه يُعترف به كدواء medicine من خلال نقّاد مستقلين وسيكون هناك ابتهاج بين أولئك الذين أنفقوا سنوات كثيرة في تطويره. ولكن الاختبار لا ينتهي؛ فالاختبار الأقوى من جميع الاختبارات يكون قد بدأ تقريباً. فسوف يستخدَم عند جميع أنواع البشر من جميع الأعمار والحجوم والذين يمتلكون جميع أنواع الشروط أو الحالات الأخرى. ولا يمكن الإشراف على استعماله مطولاً بعد اليوم. وسوف يصفه الأطباء ويستعمله المرضى على نحو سليم وخاطئ. وسوف يكون له تأثيرات لم تكن معروفة مسبقاً. وسوف يؤخذ بجرعة مُفرطة overdose. وسيجد مكانه في المداواة therapeutics، من خلال مقارنات ممتدَة مع الأدوية الأخرى المتاحة للأمراض نفسها. يمكن إثبات فعالية الأدوية المستخدمة للوقاية من المراضة morbiditiy الطويلة الأمد (مثل، السكتة stroke في مرضى فرط ضغط الدم) فقط من نتائج التجارب التي عادة ما تعدُّ باهظة الثمن جداً من البداية وإلى أن يُضمن تسويق الدواء. ويتطلب تأثير الدواء في الوقاية من الوقوعات occurrences النادرة آلافاً كثيرة من المرضى، ودراسات أكثر من المعتاد أثناء التطوير. وعلى نحو مشابه، لا يمكن تحرّي الأحداث الضائرة النادرة قبل التسويق، ومن غير الأخلاقي تعريض أعداد ضخمة من المرضى في التجارب السريرية للدواء الجديد لأسباب المأمونية safety على نحو صرف[8].

المسؤوليات بعد الترخيص
Postlicensing responsibilities

كثيراً ما تهتم الشركة الصيدلانية في كسب الاستعمال المنتشر والسرعة قدر الإمكان، استناداً إلى نجاعة efficacy الدواء المثبتة في التجارب قبل التسجيل. وتولي السلطات

[8] لا يتناول المرضى الداخلين إلى التجارب السريرية الدواء الجديد على أنه قد يكون الأفضل لحالتهم: وفي الواقع يجري تعيين النصف (عادةً عشوائياً من أجل الغُفل placebo أو لعاملٍ بديل. وينبغي للأطباء استعمال الدواء بعد التسويق فقط عندما يعتقدون أنه أحسن من البدائل الأقدَم (في النجاعة والمأمونية والملائمة أو التكلفة).

التنظيمية عناية أكثر بشاكلة (بروفيل) مأمونية safety الدواء، وحماية الصحة العمومية. ويُعَدّ التبليغ التلقائي بالتقارير عن الأحداث الضائرة المصدر الأهم عن معطيات المأمونية بعد توفير الدواء في الاستعمال السريري، فهذا التبليغ بالتقارير يولّد "إشارات" ويزيد الشكّ بالأحداث الضائرة الوخيمة غير المتكرّرة ولكن القويّة الناجمة عن الدواء[9]. ويمكن أن يكون برهان العلاقة السببية من الإشارات الفردية صعباً جداً ويعتمد تماماً على عدد هذه التقارير التلقائية وجودتها. تُلتقط هذه التقارير في المملكة المتحدة UK من خلال نظام البطاقة الصفراء، والتـي يمكن إكمالها بوساطة الأطباء، والممرضات أو الصيادلة. وللدول الأخرى نظمها الخاصة. ولا يمكن المغالاة في تأكيد أهمية تشجيع التبليغ التلقائي الدقيق بالتقارير عن الأحداث الضائرة adverse events.

لا يمكن تنظيم دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) عبر التشريعات عموماً، مع أنه يوجد في الاتحاد الأوروبـي EU، وفي حالات استثنائية شرط من السلطة المرجعية التسويقية. تستعمل الدلائل الإرشادية الطوعية للموافقة على دراسات ما بعد التسويق بين الصناعة والسلطات التنظيمية. وتتضمن جميع تجارب الشركات الصناعية الراعية الوثيقة الصلة بالمأمونية للدواء المُسَوّق؛ وتُبيِّن بوضوح أنه لا يجب ألا تستخرج مثل هذه الدراسات لغايات الترويج promotion. وقد تُستَغْرَف الدراسات الأخرى المستقصية لمأمونية الدواء التـي تُضمن مباشرة بوساطة المُصَنِّع، من هيئات متنوعة، ومثال ذلك، وحدة بحوث مأمونية الدواء Drug Safety Research Unit (ساوثامبتون، المملكة المتحدة USA منذ سنوات عديدة. مثل معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة (Southampton, UK باستعمال رصد حَدث الوصفة Prescription-Event Monitoring، ووحدة رصد الأدوية Medicines Monitoring Unit (MEMO) (تايزيد، المملكة المتحدة ,Tayside)، واستعمال مخططات روابط السجلات المحوسبة Computerised record linkage schemes الموجودة في الولايات المتحدة، وكذلك معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة UK General Practice Research Database في وكالة مراقبة الأدوية MCA. تملك جميع هذه النظم قدرة هامة في الحصول على معلومات عن أعداد ضخمة جداً من المرضى 10000 – 20000 في دراسات *المشاهدات الأترابية observational cohort* ودراسات الحالة ذات الشاهد Case-control studies التـي تُكمِل نظام التبليغ العفوي بالتقارير (راجع الفصل 4).

يركِّز الانتباه في المملكة المتحدة UK على العديد من الأدوية الجديدة أثناء خضوعها لاعتبارات خاصة من قبل السلطات (المرجعيات) التنظيمية، بتسويق الدواء مع رَمْز المثلث المقلوب ▼، في كتيّبات الوصفات. تبلّغ السلطة التنظيمية المعطيات الناتجة حول مأمونية الأدوية إلى الأطباء من خلال رسائل أو نشرات في المجلات، ومن خلال مجلات متخصّصة ومثال ذلك، المُشكلات الشائعة في *التيقظ الدوائي Current Problems in Pharmacovigilance* في المملكة المتحدة UK، ولأجل المسائل المهمة جداً من خلال رسائل مباشرة ("عزيزي الطبيب")، وبرسائل الفاكس أيضاً.

ثمة فعاليتان تنظيميتان هامتّان أيضاً تؤثران على الأدوية المسوَّقة وهما:

- التفاوتات (التباينات) حول التراخيص.
- إعادة التصنيفات Reclassifications.

تعَدّ *التفاوتات Variations* تبدّلات هامة وعادة ما تثار من الشركات الصيدلانية، ولكن كثيراً ما تُثار من السلطة التنظيمية، عن مفاهيم النجاعة efficacy، والمأمونية safety وجودة الدواء. وتكتنف معظم التفاوتات الهامة إضافات على دواعي الاستعمال indications أو تدابير التجريع dosing regimes، أو على التحذيرات warning ومقاطع موانع الاستعمال contraindications في ملخص مواصفات المنتج SPC. وتحتاج للدعم بالبيّنة وتخضَع للتقييم الرسمي.

يعنـي *إعادة التصنيف Reclassification* التبدّل في الحالة القانونية للدواء وهي العملية التـي يمكن بوساطتها فقط

[9] Waller P C, Wood SM 1998 Regulatory Aspects of Adverse Drug Reactions. In: Davies D M Ferner RE, de Glanville H (eds) Davies's Textbook of Drug Reactions 5th edn, Chapman & Hall Medical, ch3, pp 20-28.

تحويل وَصْف الدواء المتاح مباشرةً للعموم من خلال الصيدليات والمتاجر. ويتبَع عملية تقييم حازمة مع التشديد الخاصّ على مفاهيم مأمونية الدواء، ويكتنف النصيحة من لجنة مأمونية الأدوية Committee on Safety of Medicines، ويتطلّب تبدّلاً في التشريع (سن القوانين) الثانوي. إن غاية إعادة التصنيف هي السماح بإتاحة أسهل للجمهور العمومي للأدوية الفعّالة والمأمونة.

المناقشة Discussion

ربما نندهش من وجوب الإشراف (المراقبة) بعد الترخيص/ التسويق والتيقظ الدوائي Pharmacovigilance. ويبدو أن الحسّ العام يُملي وجوب تعريف مأمونية الدواء ونجاعته تماماً قبل منحه الترخيص التسويقي. تُعَدّ التجارب قبل الترخيص مع الإشراف الوثيق محدَّدَة على نحو شائع لمئات من المرضى وهذا لا يمكن تجنبه، لسبب رئيسي هو أن هذا الإشراف الوثيق غير قابل للتطبيق على نطاق واسع ولزمن طويل جداً.

تزداد ضرورة دراسات ما بعد الترخيص لإكمال التقييم الواضح للأدوية بالنسبة لشروط الاستعمال الاعتيادي على نطاق واسع، تُعد هذه البرامج مُفضَّلة بغية توسيع إطالة التجارب العلاجية الرسمية.

ويمكن الإحساس أيضاً بمطالبة المطوّرين على برهان أن الدواء الجديد ليس فعالاً فحسب ولكنه يُحتاج فعلياً في الطب قبل أن يرخصّ. ولكن الدواء الجديد يجد مكانه فقط بعد عدة سنوات، وسنوات عديدة غالباً، ومن غير العملي ببساطة تأجيل الترخيص على الأرضية التمويلية. يستحسن أن لا يكون الأمر هكذا، لكنه كذلك. إن "عبارة *يحتاج need*" غير عملية عموماً في الترخيص إذا كان على مطوّري الدواء أن يبقوا في هذه المهنة. لأنّ دراسات المعالجة *المقارنة comparative* للدواء الجديد مع الأدوية الموجودة لا تُطلَب لأجل الترخيص في الدول التـي تملك صناعة صيدلانية مستندة إلى البحوث. على كل حال، تُعد "عبارة يحتاج need" ملائمة في الدول الفقيرة اقتصادياً (انظر برنامج الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية World Health Organization Essential Drug Programme؛ ولا شك أن مثل هذه الدول لا تملك البديل.

لا تُعنـى السلطة الترخيصية في المملكة المتحدة UK بتسعير الأدوية أو مردودها (فعالية تكلفتها). وأما تكلفة الأدوية فتعنـي جميع الحكومات، كجزء من التكاليف المرتفعة للخدمات الصحية الوطنية. وتُشغَّل الآن تجربة خطيرة لضبط تكاليف استعمال الدواء بإدخال الدلائل الإرشادية الوطنية حول تدبير المرض (وتتضمن استعمال الأدوية إفرادياً) وتقييم الأدوية الجديدة التـي تحقق المردود (فعالية التكلفة)، وذلك من خلال هيئة مموَّلة حكومياً تدعى NICE (المعهد الوطنـي للامتياز السريري National Institute for Clinical Excellence). ويُنتَظَر تأثير توصياتها على الرعاية الصحية، وعلى التكاليف، وعلى استجابة الشركات الصيدلانية

الأدوية المرخصة لدواعي استعمال غير مرخصة
Licensed Medicines for unlicensed Indications

قد يصف الأطباء عموماً أي دواء لأجل غاية طبية منطقية[10].

ولكن عندما يستعمل الأطباء الدواء لاستطباب لا يُضمَّن رسمياً في ترخيص المنتَج (استعمال "خارج نطاق اللصاقة off - label") يكون من الحكمة التفكير ملياً والاحتفاظ بسجلات خاصة جيدة، لأنه إذا لم يتم إرضاء المريض، فقد يجد الوصّافون أنفسهم مضطرين لتبرير هذا الاستعمال في المحاكم. تحمل السجلات التـي كُتبت في زمن القرار وزناً جوهرياً ولكن السجلات التـي ستكتب فيما بعد تفاقم المشكلة، وتفقد الكثير من قدرتها في الإقناع، وإن السجلات التـي تعدّل لاحقاً تكون قاتلة تماماً لأي دفاع.

لا يرغب المصنعون دائماً الذهاب للمشكلة *والإنفاق* على الدراسات السريرية الحازمة المطلوبة لتوسيع ترخيصهم ما لم يقوم الاستعمال الجديد بتوليد أرباح هامة ويجري منعنهم بالقانون من ترويج الاستعمال غير المرخّص.

---

[10] وهذا يُستبعد، في دول كثيرة، الإمداد بأدوية مثل الهيروين heroin أو الكوكايين cocaine من أجل المحافظة على مراقبة مدمنـي الدواء. ويسمح بمثل هذا الإمداد في المملكة المتحدة إلى الأطباء.

الأدوية غير المرخصة والترخيص المسرع
Unlicensed medicines and accelerated licensing

تقوم الأجهزة التنظيمية بوضع شروط الإمداد بالدواء غير المُرَخّص، ومثال ذلك الدواء الذي لم يستكمل برنامجه الكامل من التجارب السريرية، من أجل المرضى الذين لا يوجد لهم البديل بين الأدوية المرخّصة من وجهة نظر (حكم) أطبائهم. وما ينطبق على الطبيب ينطبق على المصنّع الذي قد يمدّ الدواء إلى ذلك الطبيب الخاص وعلى مسؤولية الطبيب الخاصّة. تستعمل مصطلحات متنوعة، مثالاً الإمداد وفق أسس "المريض المُسَمّى patient-named" (المملكة المتحدة UK)؛ الاستعمال "الرحيم compassionate" للدواء (للولايات المتحدة USA). يعدّ استغلال هذا المنفذ أو المهرب المحسوس غير قانوني في قوانين الإمداد لتنفيذ البحث. وأمّا الحفظ الدقيق للسجل في مثل هذا الاستعمال فيعدُّ أساسياً وضرورياً.

ولكن ربما نجد احتياجات باعثة على اليأس تكتنف الأعداد الضخمة من المرضى، ومثال ذلك، الإيدز AIDS، وقد تستجيب السلطات التنظيمية بترخيص الدواء قبل إكمال المجال الاعتيادي من الدراسات (م يوضّح وجوب فهم المرضى لاحتمالات الاختطارات risks التي يتعرضون لها). ولسوء الحظ، لا تشجع مثل هذه الممارسة المقصودة جيداً المرضى في دخول التجارب الرسمية وقد تؤجّل فعلياً وعلى المدى البعيد تعريفَ المعالجات المنقذة للحياة lifesaving.

اتخاذ القرار Decision taking

يجب التذكير دائماً أنه على الرغم من وجود احتمالات الخطر في تناول الأدوية توجد أيضاً اختطارات في عدم أخذ الأدوية. كما توجد اختطارات في عدم تطوير (إنشاء) أدوية جديدة.

لا تزال مسؤولية حماية الصحة العمومية تسمح بالإتاحة في الوقت المناسب للأدوية الجديدة، من جهة وتُعَدّ من جهة ثانية مسؤولية مشتركة لمنظمي الدواء ومطوّريه. إنها مسؤولية معقدة مع زيادة الوعي بالمخاطر والمنافع (الحقيقيّة، أو المحسوسة)، للأدوية لدى السكان عموماً.

يجري تسجيل بعض الأدوية الجديدة مع توقّع مرتفع للفعالية إنما مع معلومات قليلة جداً عن المأمونية؛ قد تستغرق الأحداث الضائرة النادرة وغير المتكهنه سنوات حتى تظهر القناعات الكافية بأن الاتهام مقبول.

وباتخاذ القرارات حَوْلَ تنظيم الدواء فقد جرت الإشارة عن وجود عدم التأكيد في ثلاث باحات[11] وهي:

- الحقائق.
- تفاعل الجمهور مع الحقائق.
- العقابيل المستقبلية للقرارات.

يتأثّر المنظمون ليس لتجنب الاختطار فحسب ولكن لتجنب الندم فيما بعد (*تجنب الندم regret avoidance*) ولهذا الأمر أثراً عميقاً سواء أكان متخذ القرار واعياً به أم لا؛ إنه يعزّز التنظيم الدفاعي.

كثيراً ما يتبيّن لنا بأنه يصعب كثيراً التحري والتقدير الكمي للأمر الجيد الذي لا يتم القيام به، بالمقارنة مع صعوبة التحري والتقدير الكمي للضرر الذي يحدث. وعلى الرغم من أنّ تيسير العمل الجيد يعد جزءاً من مهنة صاحب القرار، فإن تجنّب الضرر harm يبدو أنه الجزء الأكبر. إن محاولات لَوْم المنظمين لفشلهم في عمل الجيِّد بسبب المماطلة التنظيمية. و"التلكؤ الدوائي[12] Drug lag"، لا تحرّض مشاعر الرُعب horror نفسها عند المنظّمين ولِجانهم الناصحة التي تتحفر باستباق وجود الدواء الذي وافقوا عليه، الذي أحدث إصابة خطيرة أو ربما أحدثها وأن الضحايا على وشك الظهور على التلفزيون[13]. ويمكن كثيراً إنقاص مرارَة الناس المصابين بسبب الأدوية، سواء بوجود خطأ أوْ عدم وجوده بتأسيس ترتيبات بسيطة غير عدائية للتعويض.

إن هذا ليس للسخرية من المنظّمين ونصائحهم. فهم يعملون أفضل ما لديهم، وعادة ما يتخذون القرارات الجيدة والحسّاسة التي لا تتلقى تقديم التهاني.

---

[11] Lord Ashby 1976 Proceeding of the Royal Society of Medicine 69: 721.

[12] ومع ذلك، استجابة السلطات التنظيمية في توفير التسهيل لأدوية "مجازة سريعاً" "قد تكون الحاجة السريرية لها ملحّة، مثلاً، الإيدز AIDS".

[13] إن آخر ما يتمنى قوله منظِّم الدواء هو، "استيقظت صباح أحد الأيام فوجدت نفسي مشهوراً": اللورد بيرون (1788 – 1824) عند نشر قصيدته، Childe Harold's Pilgrimage.

Counterfeit drugs الأدوية المزوَّرة (المزيَّفة)

تشكل أدوية الاحتيال ما يقارب 6% من المبيعات الصيدلانية في العالم. وهي تمثّل مشكلة صحية واقتصادية خطيرة في الدول ذات السلطات التنظيمية الضعيفة والتي تفتقد إلى المال في تنظيم سياسة جودة الدواء. وقد تشمل الأدوية المزوّرة (المزيفة) 20 – 50% من المنتجات المتوافرة. فقد تتورط التجارة بتوسيم مزيف لمنتجات صناعية قانونية، بغَرَض أن تلعب دوراً ضد بعضها بعضاً في السوق الوطني؛ أيضاً قد تكتنف تصنيع منخفض الجودة للمكونات الصحيحة؛ بينما تتضمن المكوّنات الخطأ إضافة مكوّنات (مثل الكورتيكوستيرويدات corticosteroids المضافة للدواء العشبي herbal لأجل التهاب المفاصل arthritis)؛ كما تكتنف التجارة مكوّناً غير فعال؛ رزماً أو مضمومات مزيفة.

قد تكتنف المسيرة من المادة الخام إلى الظهور على رف الصيدلية ما يقارب أربع دول، مع المراحل النهائية (الاستيراد importer، والمبيع الكامل) البريئة تماماً، ولذا فإن العملية قد تصبح مبهمة.

تملك الدول المتطورة إجراءات التفتيش والتنفيذ لكشف واتخاذ الفعل الملائم تجاه الأنشطة غير القانونية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Baber N 1994 International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals. British Journal of Clinical Pharmacology 37: 401–404

Brass E P 2001 Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. New England Journal of Medicine 345: 810–816

Collier J 1999 Paediatric prescribing: using unlicenced drugs and medicines outside their licensed indications. British Journal of Clinical Pharmacology 48: 5–8

Conroy S et al 2000 Survey of unlicenced and off label drug use in paediatric wards in European countries. British Medical Journal 320: 79–82

DiMasi J A, Seibring M A, Lasagna L 1994 New drug development in the United States from 1963 to 1992. Clinical Pharmacology and Therapeutics 55: 609–622

Gale E A M, Clark A 2000 A drug on the market? Lancet 355: 61–63

Medicines Control Agency 1994 Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM Guidelines). British Journal of Clinical Pharmacology 38: 95

Reichert J M 2000 New biopharmaceuticals in the USA: trends in development and marketing approvals 1995–1999. Trends in Biotechnology 18: 364–369

Richard B W et al 1987 Drug regulation in the United States and the United Kingdom: the Depo-Provera story. Annals of Internal Medicine 106: 886–891; (An analysis of how drug regulators in the USA and the UK came to opposite conclusions on the same data.)

ON THALIDOMIDE

Chamberlain G 1989 The obstetric problems of the [now adult] thalidomide children. British Medical Journal 298: 6

Dally A 1998 Thalidomide: was the tragedy preventable? Lancet 351: 1197–1199

Editorial 1981 Thalidomide: 20 years on. Lancet 2: 510

Mellin G W et al 1962 The saga of thalidomide. New England Journal of Medicine 267: 1184–1192, 1238–1244

وفّر الثاليدوميد درساً فظيعاً للعالم في ما يتعلق بتطوير الدواء وإنشائه، واختباره، وتسميته، ووصفه واستعماله. ويستحق أن نتذكّره.

حدثت فاشية (تفشّي) تَفَقُّم الأطراف Phocomelia في عام 1960 – 1961 في ألمانيا الغربية. ويعني تفقّم الأطراف Phocomelia "أطراف الفقمة seal extremities"؛ إنها تشوّه خَلْقي congenital deformity تُعابَ فيه العظام الطويلة للأطراف limbs وتبرُز الأيدي والأقدام الطبيعية أو الرديمية (ناقصة التطوّر) rudimentary بشدة، على الجذع أو تقريباً على الجذع truk، تشبه أيدي (زعانف) flippers الفقمة seal؛ وقد تحدث شذوذات abnormalities أخرى. ويُعَدّ تفقم الأطراف Phocomelia نادراً إلى أبعد حد في الأحوال الاعتيادية.

لم يكن لدى معظم عيادات clinics ألمانيا الغربية حالات من هذا القبيل خلال السنوات العشر حتى عام 1959. وفي عام 1959 شوهدَت 17 حالة في 10 عيادات، وصارت 126 حالة في العام 1960 و477 عام 1961. وبَدَت الفاشية outbreak الأوروبية مقصورة على [غرب] ألمانيا (على الرغم من الحدوث المشابه ولكن الأقلّ الذي لوحظ في الوقت نفسه في أوستراليا)؛ وهكذا، مع الزيادة الثابتة، لم يظهر أن العدوى الفيروسية، مثل الحصبة الألمانية (الحميراء) rubella هي السبب. وقد اتهم النشاط الشعاعي Radioctive وكذلك تعرّض الأم للأشعة -X، والهرمونات، والأغذية، والحوافظ الغذائية food preservatives ومانعات الحمل contraceptives. ولقد وجدَ أحد الأطباء، في استقصاء مرضاه على نحو استعادي retrospectively مع الاستبيان، أن 20% بَلّغوا عن تناولهن دواءً مسجّلاً ومرخصاً، هو الكونترجان Conterganِ، في بداية الحمل. وسألَ المرضى مرة ثانية فأقَرّت 50% من المريضات بتناولهن هذا الدواء؛ والعديد قُلن إنهن كنّ يعتقدْن أن هذا الدواء بريء على نحو واضح جداً من أن يجدُر التنويه إليه مبدئياً[14].

اقترح في تشرين الثاني November 1961 على نحو عام دواء غير مسمى unnamed كان السبب في الفاشية outbreak، من قبَل الطبيب نفسه في اجتماع طب الأطفال paediatric، عقب تقرير عن 34 حالة من تَفَقُّم الأطراف phocomelia. وفي تلك الليلة ذهب أحد الأطباء إليه وقال، "هل تخبرني على نحو موثوق، بأن الدواء هو الكونترجان Contergan؟ إنني أسأل لأن لدينا مثل هذا الطفل ولقد تناوَلت زوجتي الكونترجان contergan. وأعقب ذلك عدة رسائل، تسأل السؤال نفسه، وسرعان ما بات معروفاً على نطاق واسع بأن الدواء المُرَكّن sedative الثاليدومايد thalidomide (كونترجان contergan)، ديستافال Distaval، كافادون Kavadon، تاليمول Talimol، سموفتينون Softenon) هو السبب المحتمل. وسحب من سوق ألمانيا الغربية في تشرين الثاني November ومن السوق البريطاني في كانون الأول December عام 1961. وقد جاءت تقارير في ذلك الوقت أيضاً من دول أخرى. ولقد أظهرت دراسة الحالة ذات الشاهد case-control study أنه من بين 46 حالة تفقم الأطراف phocomelia كانت 41 من الأمهات قد تناولت الثاليدومايد thalidomide وأنه من بين 300 أم لديهن أطفال طبيعيين، لم تكن أي منهن قد تناولت الثاليدومايد thalidomide ما بين الأسبوع الرابع والتاسع من الحمل.

أجريت دراسات المشاهدات الأترابية observational cohort studies الاستباقية، سريعاً في عيادات قبل الولادة antenatal حيث وُجِد نساء يَنتظِر ولادهن؛ على الرغم من أن القليل منهن وفّرن البيّنة في تجريم الثاليدومايد thalidomide.

[14] وهذا يوضّح مشكلة البحث الاستعادي retrospective، مثلاً، دراسات الحالة ذات الشاهد case – control studies؛ ولا يُعَوّل على الاستعلامات والأسئلة من المرضى.

فالأسوأ كان قد حدَث، وكان الدواء الجديد المبتذَل (الذي لا يتوافق اسمه مع تركيبه) سبب الكارثة الأكثر ترويعاً في تاريخ قصير من المعالجة الدوائية العلمية الحديثة. توفي العديد من أطفال الثاليدومايد thalidomide، ولكن يعيش أغلبهم مع أطراف، وعيون، وآذان وقلوبٍ مشوهة، ومع سبيل هضمي وسبيل بولي مشوّهين أيضاً[15].

ولقد قدَّرت وزارة الصحة في ألمانيا الغربية أن الثاليدومايد thalidomide قد أحدث حوالي 10000 ولادة مشوهة من الرضّع babies، نجا منهم 5000 ويحتاج 1600 من هؤلاء أطرافاً صناعية فعلياً. وفي بريطانيا كانت الولادات المحتملة على الأقل 600 من الولادات لأطفال مشوّهين malformed نجا منهم 400 طفل. ويقدّر العدد الإجمالي للباقين على قيد الحياة في العالم حوالي 10000 من المشوهين.

كان الثاليدومايد thalidomide قد سوّق في ألمانيا الغربية عام 1956، وفي بريطانيا عام 1958، وفي دول أخرى كمركّن (مهدئ) sedative ومنوّم hypnotic وقد تمت التوصية به للاستعمال للنساء الحوامل من دون اختباره على الحيوانات الحوامل. وعندما جرى اختباره عملياً كان من الصعب بدايةً تحريض التشوه الجنيني fetal deformity (حتى جرى استعماله في الأرانب النيوزيلاندية البيضاء).

لقد تم ترويج الثاليدومايد thalidomide على نحو بارع ووُصف على نحو ساذَج وتناوله العموم - كما بيعَ بدون وصفة - وحَقّق شعبية ضخمة "لقد صارَ حاضنة الطفل baby sitter" في ألمانيا الغربية. كان منوّماً hypnotic روتينياً في المستشفيات، وكان يوصى به لمساعدة الأطفال في تكييف أنفسهم مع جوّ مصَحّ الناقهين convalescent home وقد بيع ممزوجاً مع أدوية أخرى للتفريج الأعراضي symptomatic relief، والسعال cough والحمّى fever. وتبيَّن في عام 1961-1960 أن الاستعمال المطوَّل للثاليدومايد قد سبب قصور الدرقية hypothyroidism والتهاب الأعصاب المحيطي peripheral neuritis. وإن التأثير الأخير كان السبب المبدئي لتأجيل الموافقة على تسويقه في الولايات المتحدة USA، باسم كيفادون kevadon، عبر إدارة الأغذية والأدوية FDA في الولايات المتحدة US. وبقيت الموافقة غير معطاة عندما اكتشفت التأثيرات الجنينية ولذا منع من التوزيع العام. ومع ذلك، حصلت ولادة "أطفال الثاليدومايد" في الولايات المتحدة USA عقب التجارب السريرية غير المميَّزَة قبل التسويق indiscriminate.

يمتلك الثاليدومايد أفعالاً مضادة للالتهاب وكابتة للمناعة immunosuppressant واحتفظ باستعمال تخصصي محدود، على سبيل المثال، للجذام الورمي[16] lepromatous leprosy، والتقرّح الفموي oraluclceration في الإيدز AIDS (بعض الحالات).

وفّرت كارثة الثاليدومايد thalidomide الدافع لتشكيل السلطات التنظيمية الوطنية للدواء في جميع أنحاء العالم.

---

[15] من أجل صور شذوذات (تشوهات) الثاليدومايد أنظر: British Medical Journal 1962: 646-647 وأنظر أيضاً: Journal of the American Medical Association 1962, 180: 1106-1114.

[16] تم التبليغ عن حالات التشوه الخلقي congenital malformations الإضافية عام 1994بسبب شاهد متهَدِّل lax control حول استعمال الثاليدومايد 196:344 and 433) (Lancet 343:). ويتاح الثاليدومايد في المملكة المتحدة UK وفق أسس "المريض - المسمى named-patient"، مع كراسة (وريقة) معلومات المريض patient information leaflet المفصَّلة ومع علامة موافقة المريض signed patient consent.

6

Classification and naming of the drugs تصنيف الأدوية وتسميتها

الملخص

ثمّة متطلبان أساسيان في أي علم للتصنيف والتسمية:

- التصنيف: لا يمكن تصنيف الأدوية وتسميتها وفقاً لمنهج رشيد مفرد بسبب اختلاف متطلبات الصيادلة chemists، واختصاصيي الفارماكولوجيا pharmacologists، والأطباء.
- التسمية Nomenclature: لا يُعدّ تقديم كل دواء تحت اسم مفرد عملياً دائماً لأن المستحضرات التـي توجد فيها الأدوية كأدوية medicines قابلة للوصف قد تتفاوت كثيراً وغالباً ما تكون الاعتبارات التجارية أعظم بكثير.

ينبغي استعمال الأسماء الجنيسة generic (غير مسجلة الملكية nonproprietary) قدر الإمكان عند الوصف prescribing ما لَم نجد فروقاً صيدلانية في التوافر البيولوجي bioavailability ذات أهمية طاغية.

التصنيف Classification

يتبيّن من طريقة تأصيل هذا الكتاب غياب المنهج المتجانس في تصنيف الأدوية بِما يتناسب مع غرض كلّ مُستعمل لهذه الأدوية. ويشيع تصنيف الأدوية وِفقاً لملاءمة من يناقشها، أي السريريون clinicians أو اختصاصيو الفارماكولوجيا pharmacologists أو الصيادلة الكيميائيين medicinal chemists.

يمكن تصنيف الأدوية بحسب:

- *أجهزة الجسم Body system*، ومثال ذلك الجهاز الهضمي alimentary، الجهاز القلبـي الوعائي cardiovasular.
- *الاستعمال العلاجي Therapeutic use*، ومثال ذلك، محصرات المستقبلات receptor blockers، مثبطات الإنزيمات enzyme inhibitors، الجزيئات الحَمَلَة carrier molecules، قنوات الأيونات ion channels.
- طَرْز أو مقر الفعل *Mode or site of action*.
  - التآثر الجزيئي *molecular interaction*، ومثال ذلك، غلوكوزيد glucoside، قلوانـي alkaloid، ستيرويد.
  - المقر الخلوي *cellular site*، ومثال ذلك، مدر البول العروي loop diuretic، مثبط قَبْطْ الكاتيكول أمين catecholamine uptake inhibitor (imipramine).
- البنية الجزيئية *Modecular structure*، ومثال ذلك، غليكوزيد glycoside، قلوانـي alkaloid، ستيرويد[1].

التسمية (الأسماء Nomenclature (names

قد يمتلك أي دواء أسماء في جميع التصانيف الثلاثة التالية:

1. *الاسم الكيميائي الكامل.*
2. *الاسم غير مسجل الملكية* (الرسمي *official*، المُصَدَّق *approved*، الجَنيس *generic*) المستخدَم في دساتير الأدوية pharmacopoeias والذي اختارته هيئات رسمية؛ تختار منظمة الصحة العالمية (WHO) أسماء دولية غير مسجلة المكية موصى بها recommended Inernational Nonpro-prietary Names (rINN).

[1] يُلَبِّـي نظام التصنيف ATC الذي نشأ في الدول الشمالية (الاسكندينافية) والمستخدم على نطاق واسع في أوروبا، معظم متطلبات التصنيف. وتصنف الأدوية وِفقاً لمميِّزاتها التشريحية Anatomical، والعلاجية والكيميائية في خمسة مستويات من النوعيّة، ويُعَدّ الخامس منها لمادة كيميائية مفردة.

ولقد بدأ تنسيق hormonisation الأسماء والتوافق عليها منذ 50 عاماً خَلَت، وقد استخدَمت معظم الدول أسلوب rINNs لسنوات، ما عدا الولايات المتحدة USA، ومع ذلك فإن معظم الأسماء الدولية في الولايات المتحدة USA هي نفسها مثل نظائرها في أسلوب rINN. أما في المملكة المتحدة UK، فيجري الآن تعديل نظام الاسم البريطانــي المُصَدَّق British Approved Name (BAN) system بالتدريج بحيث يجري التكيف مع الاسم في أسلوب rINN؛ يكتنف هذا في العديد من الحالات تغيير الاسم المبتذل فقط. وفي حالات قليلة، ثمة سببٌ لمراعاة هذا التبدل في الاسم الذي قد يؤدي إلى التخليط confusion ويُكَوِّن اختطاراً على الصحة العمومية، ومثال ذلك، فإن الأدرينالين adrenaline وهو الاسم في أسلوب BAN، وأما اسمه في أسلوب rINN فهو أبينيفرين epinephrine. وفي مثل هذه الحالات، يجب أن يظهر الاسم وفق كلٍ من أسلوبــي rINN وBAN معاً في نشرة المصنِّع. ونستعمل عموماً الــ rINN في هذا الكتاب ونهدف إلى تصغير بعض الفروق التــي لا يمكن تجنبها بوجود الأسماء المسجلة الملكية، والأسماء البديلة في النص وفي الفهرس index.

3. الاسم المسجل الملكية (التجاري *brand*) وهو الملكية التجارية للشركة أو الشركات الصيدلانية.

مثال عن دواء له ثلاثة أسماء
1. 3 – (10, 1 I–dihydro–5H–dibenz [b.f]–azepin–5–yl) propyldimethylamine
2. ايميبرامين imipramine.
3. توفرانيل Tofranyl (المملكة المتحدة UK)، Prodepress، Surplix، Deprinol،... (دول متنوعة).

يجري تمييز الأسماء غير مسجلة الملكية proprietary في هذا الكتاب من خلال بدايتها بحرف كبير [في النص الإنجليزي].

يصف **الاسم الكيميائي الكامل The full chemical name** المركب للصيادلة chemists. ومن الواضح أنه غير مناسب لوصف الدواء.

يعطى **الاسم غير مسجَّل الملكية nonproprietary** (الجنيس[2] generic، المُصَدَّق approved) من قِبَل وكالة رسمية (دستور الأدوية pharmacopoeia)، ومثال ذلك، منظمة الصحة العالمية WHO.

تبقى ثلاثة مبادئ عُليا غير متنافسة من حيث الأهمية: الحاجة للتمييز في الصوت sound والتهجئة spelling، ولا سيّما عندما تجري كتابة الاسم بخط اليد؛ والحاجة للتحرّر من التخليط (الالتباس) confusion مع وجود كلٍّ من الأسماء غير المسجلة الملكية والأسماء المسجلة الملكية، ومرغوبية الإشارة إلى أشكال العلاقة بين المواد[3] المتشابهة.

تُعَدّ جميع الأسماء الجنيسة، **ديازيبام diazepam**، **نتروزيبام nitrozepam**، **فلورازيبام flurazepam** من مركبات البنــزوديازيبين benzodiazepines. وأسماؤها المسجلة الملكية هي فاليوم Valium، موغادون Mogadon ودالمان Dalmane على الترتيب. وإن الأسماء المنتهية بــ *أولول olol* – هي محصرات المستقبلة الأدرينية adrenoceptor blackers؛ والمنتهية بــ *بريل pril* – هي مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE – inhibitors؛ والمنتهية بــ *فلوكساسين floxacin* – هي مضادات مكروبات كينولونية quinolone antimicro-bials.

قد تصنع أي شركة صيدلانية دواءً ذا استخدام مُنْجَز جيداً ولا يظل طويلاً تحت تقييد براءة الاختراع، من حيث الاتساق مع معايير الجودة الصيدلانية الرسمية، وقد يُطْلَب من السلطة المنظمة من أجل ترخيصه في السوق. إنّ مهمة هذه السلطة التأكد من أن المستحضرات الدوائية *الجنيسة generic* أو *المتعددة المصدر multisource* قابلة للتبادل، أي تعدّ متكافئة صيدلانياً وبيولوجياً، بحيث تُستمدُّ التركيبة formulation من أحد المصادر وتُعطي التراكيز الدموية نفسها وتملك النجاعة

[2] يُقبل الاسم الجنيس generic الآن على نطاق واسع لكونه مرادفاً للاسم غير المسجل الملكية nonproprietary. وينبغي أن يشير "الجنيس generic" (من اللاتينية L. جِنْس genus، عرق race، صنف class من الأشياء abjects) حصراً إلى مجموعة أو صنف دوائي، ومثال ذلك، مركبات البنــزوديازيبين benzodiazepines، ولكن مع الاستعمال الشائع تُؤخَذ الكلمة الآن لتعنــي الاسم غير المسجل الملكية لأفراد المجموعة، ومثال ذلك، ديازيبام diazepam...

[3] R B Trigg 1998 Chemical Nomenclature. Kluwer Academic .Dorerechat, pp 208-234

efficacy العلاجية نفسها كما هي من المصدر الآخر. (ولا تجري المطالبة بمحاولات علاجية رسمية إضافية من أجل هذه الأدوية المنجزة جيداً). وقد يجري تركيب وصفة مستحضر دوائي جنيس لأي منتج مرخَّص رسمياً بحيث تكون الصيدلية الصارفة للدواء قد اختارته للمبيع (بالمعايير الاقتصادية، راجع "استبدال الجنيس" لاحقاً[4]).

يعد **الاسم المسجل الملكية proprietary** علامة تجارية مطبَّقة لمستحضر (أو مستحضرات) خاصّ لمادة خاصة بوساطة مُصنِّع خاص. وتتمخَّض الصناعة عن مالك العلامة التجارية أو عن التراخيص الأخرى للمالك. ويجري تصميم العلامة التجارية لتكبير الفرق بين أسماء الأدوية المتشابهة المسوَّقة من خلال المُزاحَمات لأسباب تجارية واضحة. ولإضافة التخليط (الالتباس confusion)، تعطي بعض الشركات لمنتجاها المسجَّلة الملكية proprietary أسماء منتجاها الجنيسة generic كمحاولة لالتقاط سوق وصف الأدوية بكلٍّ من الأسماء المسجلة الملكية proprietary وبالأسماء الجنيسة generic، وتُعَدّ بعض المنتجات الجنيسة generic منخفضة السعر في السوق عن الأسماء مسجلة الملكية ولاسيما لهذه الشركات. وعندما تجري كتابة الوصفة من أجل منتج مسجَّل الملكية proprietary، فيجب على الصيادلة الخاضعين لقانون المملكة المتحدة UK صرف ذلك المنتج فقط. ولكن يمكنهم استبداله بمنتج جنيس generic مُصدَّق (استبدال جنيس *generic substitution*) بالاتفاق مع الطبيب الواصف. وما لا يُسمح به، هو الاستبدال ببنية جزيئية مختلفة مُصنَّفة بكونها مكافئة فارماكولوجياً وعلاجياً (استبدال علاجي *therapeutic* substitution).

الأسماء غير مسجلة الملكية

NONPROPRIETARY NAMES

إن الأسباب المبدئية لتأييد الاستعمال الاعتيادي للأسماء غير مسجلة الملكية (الجنيسة generic) في الوصف هي:

الوضوح Clarity: يعطي الاسم الجنيس معلومات عن صنف الدواء، ومثال ذلك، يجري الربط بين نورتريبتيلين nortriptyline والأميتريبتيلين amitriptyline ببساطة، ولكن ليس بين اسميهما المسجَّلي الملكية Allegron وLentizol. فلا يُعَدّ إبهاماً بالنسبة للوصّافين، عندما يفشل أحد الأدوية، بإضافته أو استبداله بدواء آخر من المجموعة نفسها (أو حتى الدواء نفسه) وعلى نحو غير معتمَّد معتقدين أن الأسماء مسجلة الملكية المختلفة يجب أن تعني أصنافاً مختلفة من الأدوية. تؤكد مثل هذه الحدوثات الحكمة من الوصف على نحو جنيس، وبذلك تظهر تشابهات المجموعة الدوائية على نحو عاجل، ولكنها تعطي مزيداً من التوكيد على المتطلب بأن تكون الأسماء التجارية brand names مُمَيَّزَة الواحد عن الآخر قدر الإمكان. فلا يمكن، وينبغي أن لا يجري إظهار أشكال العلاقة بوساطة الأسماء التجارية.

الاقتصاد Economy: عادة ما تكون الأدوية المُباعة تحت الأسماء غير مسجلة الملكية، أرخص من تلك المباعة تحت أسماء مسجلة الملكية، وليس دائماً.

الملاءَمَة Convenience: يمكن للصيادلة أن يُمدُّوا (يُزَوِّدوا) بكل ما هو موجود من مخزونهم[5] stock في حين أنه عندما يُستَعمَل الاسم المسجَّل الملكية يُجبَرون على الإمداد بذلك المستحضر preparation بمفرده. وقد يكون عليهم بيع المستحضر المسمّى رغم امتلاكهم المكافئ equivalent له في المخزَن. وكثيراً ما تُعطى الأمزجة mixtures من الأدوية أسماءً غير مسجلة الملكية، تمتلك البادئة -co الإشارة إلى أكثر من مُكَوِّن فعّال، مثال، co-amoxiclav من أجل الأوغمانتين Augmentin، ولكن ذلك لا يجري مع العديد من الأمزجة mixtures لأنها توجد من أجل المزيّة التجارية أكثر من الحاجة

---

[4] تتوافر الدلائل الإرشادية لوكالة الأدوية والأغذية الأمريكية ووكالة تقييم الأدوية الأوروبية EU Medicines Evalutaion Agency and USA Food and Drug Agency بحيث تعطي الحدود الحرائكية الدوائية الواجب تلبيتها.

[5] يمكن أن يودي هذا إلى الإمداد بتركيبة (مستحضر) formulation ذات مظهر مختلف عن المستحضر المستخدم سابقاً. ويجد المرضى ذلك مُربكاً على نحو طبيعي.

العلاجية[6]. ولا يمكن أن نتوقّع من الوصّاف كتابة المكوّنات ingredients، لذلك تُستعمَل الأسماء المسجلة الملكية في حالات كثيرة، حيث لا يوجد البديل.

سيكون المسافرون الدوليون المصابون بعِلَلٍ مزمنة ممتنّون للأسماء الدولية غير المسجلة الملكية (المذكورة سابقاً)، إذ إن الأسماء المسجلة الملكية عادة ما تختلف من دولة لدولة. وتُعَدّ الأسباب لغوية وتجارية (انظر لاحقاً).

الأسماء المسجلة الملكية PROPRIETARY NAMES

يُعَدّ اتساق المنتج السبب المبدئي غير التجاري، من أجل التأكيد على استعمال الأسماء المسجلة الملكية في الوصف، حيث يجري إنقاص مُشكلات الجودة، ولاسيما التوافر البيولوجي bioavailability. ويُعتقد بالمبالغة عادة في جوهر هذا الجدال.

من المعقول استعمال الأسماء المسجلة الملكية عندما يكون تقدير الجرعة dosage، وبالنتيجة التوافر البيولوجي الصيدلانـي، حَرِجاً بحيث تمتلك التفاوتات والتباينات الصغيرة في مقدار الدواء المتوافر للامتصاص، تأثيرات كبيرة على المريض، ومثال ذلك، الأدوية ذات النسبة العلاجية المنخفضة، الديجوكسين digoxin، المعالجة بإعاضة الهرمون hormone replacement therapy، الستيرويدات قشر الكظرية adrenocortical steroids (الفموية)، مضادات الصرع antiepileptics، مضادات اللانظم القلبـي cardiac antiarrhythmics، الوافارين warfarin. وأيضاً، مع إدخال المستحضرات المعقدة، مثال، الإطلاق المديد sustained-release، فإنه لمن الهام والواضح استعرافها تحديداً، وإن استعمال الأسماء مسجلة الملكية له دور أيضاً.

تعتنـي الصناعة الصيدلانية بحرّية الأسماء المسجلة الملكية في السوق وبالإعلان، أو كما يدعى مؤخّراً "[لَفْت] نظر المهنة الطبية على نحو فاعل"، كَثانـي الأساسيات في "عملية الابتكار في البيئة التنافسية النشيطة"[7].

تنفق الصناعة في الوضع الراهن مقداراً ضخماً من المال لتعزيز أسمائها العديدة للصنف الواحد نفسه، والمجتمع نفسه، وكذلك الأمر كما هو مُمَثّل في المملكة المتحدة UK عبر قسم الصحة، فإنه ينفق مقادير قليلة من المال مُحاوِلاً إقناع الأطباء في استخدام الأسماء غير مسجلة الملكية. وعادةً ما يكون الأطباء الذين يصفون الدواء لمرضاهم الاعتياديين، أهدافاً لكلاً من الجانبين.

تعدّ هذه الحالة من الشؤون التجارية مُخَلّطة (ملتبسَة) confusing للوصافين. وتكون الأسماء الجنيسة أطول على نحو مقصود من الأسماء التجارية لتصغير اختطار التخليط والالتباس confusion، ولكن استعمال بادئات prefixes وجذوع stems مقبولة للأسماء الجنيسة يعمل جيداً، ويكون وسطي طول الاسم أربع مقاطع، بحيث تكون قابلة للتذكر.

إنّ البحث عن أسماء مسجلة الملكية "مشكلة كبيرة" للشركات الصيدلانية، المتزايدة هي ومنتجاتها من المستحضرات الجديدة. قد تصنَع الشركة 30 مستحضراً جديداً (وليس كيانات كيميائية جديدة) وسطياً في العام، مما يعنـي تنبيهاً آخراً هو الضرورة المُلحَّة من أجل الأطباء لتشذيب العادة النـزاعة إلى الشك في أذهانهم.

يجري عادة اختيار الأسماء التـي "تبدو وتتردَّد على نحو مغرٍ طبياً". وتذهب الكلمات التـي تنجو من التدقيق إلى المخزون الاحتياطي وتنتظر تكاثر الأدوية الجديدة[8,9] الذي لا يرحَم.

فوَضَّت إحدى الشركات (في الولايات المتحدة USA) الحاسوب لإنتاج معجم من 42000 كلمة هراء (تافهة) من

---

[6] توجد هذه الممارسة كثيراً في المملكة المتحدة UK. وهي معروفة في أوروبا، وغير ممارسة على نطاق واسع في الولايات المتحدة USA.

[7] Annual Report, 1963 – 1964.Association of the British Pharmaceutical Industry.

[8] تشتغل الشركات الصيدلانية على نحو متزايد في أنحاء العالم وتكون عرضةً لإيجاد نفسها مُرْبَكَة من خلال جمعيات لفظية غير متوقَّعة. فعلى سبيل المثال، تُستحضر الأسماء المسوَّقة (في بعض الدول) مثل Bumaflex، Kriplex، Nokhel، وSnootie في أذهان جمعيات المتحدثين الإنكليزية الواطنة الأصلية ما قد يثبط الأطباء والمرضى في استعمالها (ر Jack and Soppitt in Guide to Further Reading).

[9] New Yorker, 14 July 1956

حيث النظرة والتردد (الصدى) العلمي للاسم المسجل الملكية فقال أحد الموظفين (المقرِّرين)،

لدى التفكير بالأسماء التـي ساقَت لنا الوقواق cuckoo حولنا... تكون الأسماء الملائمة كيميائياً متعذّرة من أجل الغايات التجارية، وبالطبع. ... يكون الأطباء السوق الذي نُصَوِّب نحوه. يحمل الاسم التجاري الجيد وزناً كبيراً للأطباء... إنهم ميّالون أكثر لكتابة الوصفة بالدواء ذي الاسم القصير، والسهل التهجئة spell واللفظ (النطق) pronounce، ولكنْ يمتلك حلقة طبية انطباعيّة... ونعتقد بوجود كلمات تجارية جديدة كافية في هذا المعجم لجعلنا تنطلق سنوات... لا نعرف حتـى الآن ما نسبة الأسماء غير القابلة للفظ... وما عدد الأسماء الغائبة، سواءً في الإنكليزية أو في اللغات الأخرى، وما العدد المثير للاعتراض (غير المرغوب فيه) من الأسماء على خلفية الذائقة الجيدة: يُعدّ اسم "Godamycin" مثالاً لطيفاً.

يوفّر كتيّب الوصفات الوطنـي البريطانـي British National Formulary للأطباء الممارسين (في المملكة المتحدة UK) قائمة معاصرة ومنتظمة وشاملة للأدوية بأسمائها غير المسجلة الملكية (الجنيسة generic) وأسمائها مسجلة الملكية. ويكون مجال الأدوية الموصوفة من قبل أي طبيب افرادياً، ضيقاً بوضوح، وحالما يُتّخَذ القرار "بالتفكير الجنيس generic: يكون الجهد المطلوب صغيراً بالتأكيد[10]. ونَوَدّ إضافة ما هو جدير بالاهتمام.

الأسماء المخُلَطّة (الملتبسة) Confusing names إن الحاجة إلى كلٍّ من الفكرة الواضحة وخط اليد الواضح يظهران عَبْرَ أدوية من صنف مختلف كلياً يملك أسماءً متشابهة. لقد حصلت أحداث خطيرة بسبب التخليط أو الالتباس confusion في الأسماء وصَرْف الدواء الخطأ، ومثال ذلك، Lasix (فوروسميد frusemide) بدلاً من Losec (أوميبرازول omeprazole) (وفاة)؛ تم تفسير خاطئ للمختصر AXT (يقصد زيدوفودين zidovudine) في الصيدلة فصرف أزاثيوبرين azathioprine [لا تستعمل الاختصارات abbreviation لأسماء الأدوية]؛ Daonil (غليبينكلاميد gliben- nclamide) بدلاً من De-nol (bismut chelate) وبدلاً من Danol (دانازول danazol). يلاحظ أنه قلّما يجري تخليط والتباس الأسماء غير المسجلة الملكية مع أصناف أخرى من الأدوية.

[10] Editorial 1977 British Medical Journal 4:980 and subsequent carrespondence

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Aronson J K 2000 'Where name and image meet' — the argument for 'adrenaline'. British Medical Journal 320: 506–509

Controversies in therapeutics 1988 The cases for and against prescribing genetic drugs. British Medical Journal 297: (Collier J Generic prescribing benefits patients) 1596 (Cruickshank J M Don't take innovative research-based pharmaceutical companies for granted) 1597

Furberg C D, Herrington D M, Psaty B M 1999 Are drugs within a class interchangeable? Lancet 354: 1201–1204 (and correspondence Lancet 2000 355: 316–317

George C F 1996 Naming of drugs: pass the epinephrine please. British Medical Journal 312: 1315 (and correspondence British Medical Journal 1996 313: 688–689)

Jack D B, Soppitt A J 1991 Give a drug a bad name. British Medical Journal 303: 1606

Taussig H B 1963 The evils of camouflage as illustrated by thalidomide. New England Journal of Medicine 180: 92, Editorial, p. 108

القـسـم الثانــي

من علم الأدوية إلى علم السموم

FROM PHARMACOLOGY TO TOXICOLOOGY

7

General Pharmacology علم الأدوية العام

الملخص

كيف تعمل الأدوية وتتأثر، كيف تدخل الجسم، وماذا يحدث لها داخل الجسم، وكيف تُزال من الجسم؛ تأثيرات الوراثيات genetics، والعمر age، والمرض على فعل الدواء - تُعدّ هذه الموضوعات هامّة للوصّاف priscriber، ومع أنها لا تكون عموماً من أولويات التفكير الواعي للوصاف، فإن فهمها يُحَسِّن اتخاذ القرار الرشيد.

إنّ معرفة متطلبات النجاح والتوضيحات من أجل الفشل failure ومن أجل الأحداث الضائرة adverse events يُمَكِّن الطبيب من تكبير المنافع benefits وتصغير اختطارات risks المعالجة الدوائية.

الديناميكات الدوائية Pharmacodynamics

- مظاهر كيفية Qualitative aspects: المُستَقْبِلات Receptors، الإنزيمات Enzymes، الانتقائية Selectivity.
- مظاهر كمّية Quantitative aspects: استجابة الجرعة Dose response، الفاعلية Potency، النجاعة العلاجية Therapeutic efficacy، التحمّل Tolerance.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- المَسار الزمنـي لتركيز الدواء: مرور الدواء عبرَ الأغشية الخلوية Drug passage across cell membranes؛ رتبة التفاعل Order of reaction؛ العمر النصفي وتركيز حالة الثبات في البلازما Plasma half-life and steady-state concentration؛ الرصد العلاجي للدواء Therapeutic drug monitoring.
- العمليات الإفرادية Individual processes: الامتصاص Absorption، التوزُّع Distribution، الاستقلاب Metabolism، الإزالة (الاطراح) Elimination.

الملخص (تابع)

- تقدير جرعة الدواء Drug dosage: جداول التجريع Dosing schedules.
- الفارماكولوجيا المزمنة Chronic pharmacololgy: عقابيل (نتائج) الإعطاء المطوّل للأدوية ومتلازمات انقطاع الدواء drug discontinuation syndromes.
- الاختلاف الافرادي أو البيولوجي Individual or biological variation: التغير بسبب التأثيرات الموروثة inherited، والتأثيرات البيئية environmental وتأثيرات المضيف (الثوي) host.
- التآثرات الدوائية Drug interactions: خارج الجسم، وعند مقر الامتصاص، وأثناء التوزُّع، وعلى المُستَقْبِلات مباشرةً، وأثناء الاستقلاب، وأثناء الافراغ excretion.

إن الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics هي ما تفعله الأدوية في الجسم؛ أمّا الحرائك الدوائية Pharmacokinetics فهي ما يفعله الجسم بالأدوية.

من البدهي أن تكون معرفة الديناميكا الدوائية ضرورية لاختيار المعالجة الدوائية. ولكن قد يفشل الدواء المختار جيداً في إنتاج المنفعة أو قد يكون وجود القليل جداً أو الكثير جداً منه عند مَقَرّ الفعل ولمدة زمنية قصيرة جداً أو طويلة جداً ساماً. وقد تفشل المعالجة لأسباب حرائكية دوائية وكذلك لأسباب متعلقة بالدنياميكا الدوائية. وتتناوَل ممارسة المعالجة الدوائية أكثر من مجرّد تَذَكُّر قائمة اعتباطية من الأفعال أو دواعي الاستعمال (الاستطبابات) على نحو ظاهري.

يتعذّر تبرير انعدام الأهلية التقنية في الطبيب المعاصر، إذ إن

الأهلية والجدارة التقنية والأسلوب الإنساني غير متنافرين. كما يُعتَقد في أحيان كثيرة.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

لا يُعَدّ فهم آليات فعل الدواء غرَضاً لاختصاصي الأدوية الذين يسعون لتطوير أدوية جديدة ومحسَّنة، فحسب، بل يُعَدّ أيضاً أسساً للاستخدام الذكي للأدوية.

مظاهر كيفية Qualitative aspects

يفضَّل البدء بمراعاة ما تعمله الأدوية وكيف تعمله، أي، طبيعة فعل الدواء. يجري تواسُط وظائف الجسم من خلال نُظُم ضابطة مُكْتَنفَةً النواقل الكيميائية chemotransmitters أو الهرمونات الموضعية local hormones، والمُستَقْبِلات receptors، والإنزيمات، والجزيئات الحاملة carrier molecules وجزيئات كبروية (ضخمة) macromolecules متخصِّصة أخرى مثل الحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين DNA. وتعمل معظم الأدوية الطبية بتبديل نُظُم الجسم الضابطة؛ وتقوم بذلك عموماً بارتباطها مع بعض المكوِّنات المتخصِّصة للخلية على نحو انتقائي لتُعدِّل وظيفتها ومن ثمّ لتُعدِّل النظام الفيزيولوجي أو المرضي pathological الذي تسهم فيه هذه الخلية. وتكون مثل هذه الأدوية نوعية على نحو بنيوي إذ يمكن للتعديلات الصغيرة في بنيتها أن تُعدِّل من تأثيرها بعمق.

الآليات MECHANISMS

تُظهِر مراجعة آليات فعل الدواء أن الأدوية تعمل على غشاء الخلية من خلال:

- فعل على *مُستَقْبِلات نوعية* [1] *sepecific receptors*، ومثال ذلك، الناهضَات agonists والضِراد (المُناهِضات) antagonists على المُستَقْبِلات الأدرينية adrenoceptors، ومُستَقْبِلات الهيستامين، ومُستَقْبِلات الأسيتيل كولين.
- التداخل Interference مع المرور *الانتقائي للأيونات عَبْرَ الأغشية*، ومثال ذلك، مُحصرات دخول (أو قناة) الكالسيوم.
- تثبيط *الإنزيمات والمضخات pumps* المرتبطة بالغشاء membrane، مثال، تثبيط الأتباز المرتبطة بالغشاء membrane bound ATPase بوساطة الغليكوزيد القلبي cardiac glycoside، تحصر مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات tricyclic antidepressants المضخة pump التي يجري أخذ الأمينات amines بوساطتها على نحو فعّال من ظاهرِ exterior الخلايا العصبية إلى الداخل interior.

وتعمل الأدوية على **العمليات الاستقلابية metabolic processes ضمن الخلية** عبر:

- *تثبيط الإنزيم Enzyme inhibition*، ومثال ذلك، تثبيط السيكلو أُكْسجيناز cyclo-oxygenase بوساطة الأسبرين، وتثبيط الكولينسيتراز cholineterase بوساطة البيريدو ستيغمين pyridostigmine، والزانثين أكسيداز xanthine oxidase بوساطة آلّوبورينول allopurinol.
- *تثبيط عمليات النقل transport processes* التي تحمل مواداً عبر الخلايا، إذ يمكن استعمال إحصار نقل الأنيون في خلية النُبَيْب الكلوي renal tuble بوساطة البروبنسيد probenecid لتأجيل إفراغ البنسلين، ولتحسين إطراح (إزالة) اليورات urate.
- *التضمين في جزيئات أضخم incorporation into larger molecules*، إذ، يجري تضمين 5-فلورو يوراسيل، وهو الدواء المضاد للسرطان، في الرّنا المِرْسال messenger-RNA في مكان اليوراسيل uracil.
- في حالة العوامل *المضادة للمكروب antimicrobial agents* الناجحة، بتعديل العمليات الاستقلابية الفريدة للمكروبات microorganisms، إذ، يتداخَل البنسلين مع تشكيل الجدار الخلوي الجرثومي، أو بوساطة إظهار فروق كمية ضخمة في التأثير على عمليّة شائعة عند البشر والمكروبات microbes، تثبيط تخليق حمض الفوليك بوساطة التريميثوبريم trimeth-

---

[1] يتواسط المُستَقْبِلة receptor التأثير البيولوجي، ومثال ذلك، المُستَقْبِلة الأدرينية adrenoceptor؛ أما المقرّ الرابط binding site، على ألبومين البلازما مثلاً فَلا يتأثر.

oprim مثلاً.

وتعمل الأدوية خارج الخلية بوساطة:

- *التأثر الكيميائي المباشر*، ومثال ذلك: العوامل الخالبة chelating agents، ومضادات الحموضة antacids.
- *بالتناضح Osmosis*، كما يحصل مع المُسْهلات purgatives، ومثال ذلك سَلفات المغنــزيوم، ومُدرات البول diuretic، مثل، المانيتول mannitol، فهذه المركبات تكون فعّالة لأنه لا يجري امتصاصها لا هي ولا الماء الذي تذوب فيه عبر الخلايا المُبَطِّنة lining للمعى gut ولِنُبَيبات الكليتين kidney tubules على التوالي.

المُسْتَقْبِلات RECEPTORS

تُعَدّ معظم المُستَقْبلات جزيئات كبروية (ضخمة) بروتينية. وعندما يرتبط الناهِض agonist بالمستقبلة، تخضع البروتينات لتعديل في الهيئة conformation مِمّا يُحَرِّض تبدّلات في النُظُم systems ضمن الخلية والتــي تُسَبِّب بدورها الاستجابة للدواء. وتوجد أنماط مختلفة من الاستجابة المُستفعلة effector-response. (1) تُعَدّ *المُستَقْبلات المرتبطة بالقناة channel-linked receptors* الأسرع (خفيفة الحركة) أي المُستَقْبلات المقترنة coupled مباشرةً مع قنوات الأيون الغشائية membrane ion channels؛ تعمل النواقل العصبية neurotransmitters على مثل هذه المُستَقْبلات في الغشاء بعد المشبكي postsynaptic للخلية العصبية أو العضلية وتعطي استجابة في خلال زمن يقدّر بالميللي ثانية. (2) يكتنف النمط الثانــي من الاستجابة المُستَقْبلات المرتبطة مع غشاء الخلية والمقترنة coupled مع نُظُمْ مُسْتَفْعِلة effector systems داخل خلويّة *بوساطة البروتين-G–protein G*. تُفَعِّل الكاتيكولامينات catecholamines (*المُرسال الأول the first messenger*) المُستَقْبلات الأدرينية – البيتا β-adrenoceptors لزيادة فعالية مُحلِّقة الأدينيلات adenylate cyclase داخل الخلية من خلال نظام مقترن (مزدوِج) مع البروتين -G، فيزيد هذه الإنزيم المعدّل لتشكيل أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP (المرسال الثانــي *the second messenger*)، وهو مُوَضَّح (مضمان) modulator لفعالية عدد من النظم الإنزيمية التــي تجعل الخلية فعّالة؛ تستغرق هذه العملية عدة ثوانٍ. (3) تُعدّ *المُستَقبِلة المرتبطة بالكيناز kinaes-linked receptor* (تُدعى كذلك لأنه يُجري تضمين كيناز البروتين protein kinase ضمن البنية) النمط الثالث من المُستَقْبِلة المرتبطة بالغشاء، والذي يُكْتَنَف في تضبيط نمو الخلية وتمايزها differentiation، وإطلاق release الوسائط الالتهابية inflammatory mediators. (4) تعمل الهرمونات الستيرويدية والدرقية thyroid على المُستَقْبلات النووية التــي تُنَظِّم انتساخ الدَنا DNA transcription، ثُمّ تخليق البروتين، وتستغرق هذه العملية ساعات.

أظهرت دراسات ترابطية اللحين المُشِعّ[2] radioligand binding studies أنّ عدد المُستَقْبلات لا يظلّ ثابتاً، بل يتبدل وفقاً للأحوال. فعندما يجري تعريض النُسُج للناهض agonist باستمرار، ينقص عدد المُستَقْبلات (*التنظيم نــزولاً down-regulation*) وقد يُعَدُّ هذا سبباً لتسرُّع المقاومة tachyphylaxis (فقدان النجاعة بالجرعات المُعادة على نحو متكرّر)، ومثال ذلك، عند الربويين asthmatics الذين يستعملون موسعات قصبية bronchodilators ناهضة للمستقبلية الأدرينية، على نحو مفرط. بينما يؤدي التماس المطوَّل مع الضادّة antagonist إلى تشكيل مُستَقْبلات جديدة (*التنظيم صعوداً up-regulation*). ففي الواقع، إنّ إحدى التوضيحات لسوء الذبحة الصدرية angina pectoris وتدهورها أو اضطراب النظم البطينــي القلبــي cardiac ventricular arrhythmia لدى بعض المرضى عقب السحب المفاجئ abrupt withdrawal لحصر المُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا β-adremoceptor blocker هي: أنّ التراكيز الطبيعية للكاتيكولامينات catecholamines الجائلة تملك الآن (بعد السحب) الإتاحة على جمهرة زائدة من المُستَقْبلات الأدرينية

---

[2] يظهر التمييز غير الاعتيادي لهذه التقنية بوساطة الحساب أن بروتين المُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا β-adrenoceptor الإجمالي في بقرة ضخمة، يُقدَّر بـــ 1 ملغ Maguire ME et al 1977 In: Greengard P, Robison GA (eds) Advances in Cyclic Nucleotide Research. Raven) .(Press, New York: 8:1

– البيتا (أنظر الفارماكولوجيا المزمنة Chronic pharma-cology).

الناهضات Agonists تعمل الأدوية التـي تُفعِّل المُستقْبِلات كناهضات لأنها تشابه طبيعة الناقل transmitter أو الهرمون، ولكن عادةً ما تستند قيمتها في الممارسة السريرية إلى سعتها capacity الأكبر في مقاومة التدرُّك degradation ثمّ العمل فترة أطوَل من المواد الطبيعية (اللجائن الداخلية endogenous ligands) التـي تحاكيها mimic؛ لذا يدوم توسع القصبات bronchodilation الناتج بوساطة السالبوتامول salbutamol فترةً أطول من تلك الناتجة عن الأدرينالين (أبينفرين epinephrine).

تُعَدّ ضواد /مُناهضات/ Antagonists (مُحْصِرات blockers) المُستقْبِلات مشابهة على نحو كاف للناهضة الطبيعية agonist "المُمَيِّزة" بوساطة المُستقْبِلة التـي يحتلّها الضادّ دون تفعيل الاستجابة response، ولذا يمنعَ الناهض الطبيعي من ممارسة تأثيره. ويُصْطَلَح على الأدوية التـي لا تملك أي تأثير مُفَعِّل على المُستقْبِلة *بالضواد النقيّة pure antagonists*. وتُعَدّ المُستقْبِلة المشغولة بوساطة ناهضة agonist منخفضة النجاعة، غير متاحَة لجرعة تالية من ناهضة مرتفعة النجاعة، ولذا، ففي هذا الوضع النوعي، تعمل الناهضة المنخفضة النجاعة كضادة. ويحدث هذا مع الأفيونات opioids.

النواهض الجزئية Parchial agonists تُعَدّ بعض الأدوية، إضافة لإحصار الإتاحة للناهض الطبيعي على المستقَبلة، قادرةً على تفعيل مُنخفِض الدرجة للمُستقْبِلة، أي تملك كلاً من فعل الضادة antagonist والناهضة agonist. ويُقال عن مثل هذه المواد أنها تُبدي *فعالية الناهض الجزئي partial agonist activity (PAA)*. تملك ضواد المُستقْبِلة الأدرينية – البيتا، البندولول pindolol والأكسبرينولول oxprenolol فعالية الناهض الجزئي (وعادة ما تدعى هذه الفعالية في حالة هذين الدوائين *فعالية داخلية محاكية للودّي intrinsic (ISA) sympathomimetic activity*، بينما يكون البروبرانولول propranolol مُجَرَّداً من الفعالية الناهضة، أي إنه ضادة نقية pure antagonist. قد تكون "المُستقْبِلات – البيتا β محصورة" على نحو زائد لدى المريض بوساطة البروبرانولول propra-nolol كما بوساطة البندولول pindolol، أي يجري إنهاء تسرّع القلب الجهدي exercise tachycardia بهذين الدوائين، ولكن سرعة القلب في حالة الراحة resting heart rate تكون أخفض مع البروبرانولول proprnolol؛ يمكن أن تملك مثل هذه الفروق أهمية سريرية (إكلينيكية).

الناهضات (النواهض) العكسية Inverse agonists تُنتِج بعض المواد تأثيرات معاكسة نوعياً لتأثيرات الناهض. فالفعل الناهض لمركبات البنـــزوديازيبين benzodiazepines على مُستقْبِلة البنـــزوديازيبين في الجهاز العصبـــي المركزي CNS تُنتِج التركين/ التهدئة sedation، وإزالة القلق anxiolysis، واسترخاء العضلات، وضبط الاختلاجات convulsions؛ في حين تُسَبِّب المواد المُسَمّاة الكاربولينات – البيتا β-carbolines التـي ترتبط أيضاً بهذه المُستقْبِلة، تنبيهاً stimulation، وقلقاً، وزيادة توتر العضلات muscle tone واختلاجات؛ إنها ناهضات عكسية. يعمل هذان النمطان الدوائيان على تعديل تأثيرات الناقل العصبـي neurotransmitter. حمض غامّا – أمينو بوتيريك gamma-aminobutyric acid (GABA).

الارتباط بالمُستقْبِلة Receptor binding (والعكس بالعكس). إذا كانت القوى التـي تربط الدواء بالمُستقْبِلة ضعيفة (روابط هيدروجينية hydrogen bonds، أو روابط فانْ درفالْس van der Waals bonds، أو الروابط الكهربية الراكدة/الالكتروستاتية electrostatic bonds)، فإن الترابطية تكون عكوسة reversible على نحو سهل وسريع؛ أمّا إذا كانت القوى المُكْتَنِفَة قوية (روابط تساهمية covalent bond)، فإن الترابطية تكون متعذّرة العكس irreversible وقوية. فمن تعريف الضادة antagonist التـي ترتبط بالمُستقْبِلة على نحو قابل للعكس reversible، يمكن إزاحتها عن المُستقْبِلة بوساطة فعل كتلة الناهض (والعكس بالعكس). حيث تُسترد الاستجابة عندما يزيد تركيز الناهض عن تركيز الضادّة على نحو كاف. وكثيراً ما تُشاهَد هذه الظاهرة في الممارسة

السريرية فالمرضى الذين يتناولون مُحصِر المستقبلية الأدرينية البيتا β-adrenoceptor blacker، ولديهم سرعة قلب منخفضة في حالة الراحة وتزداد مع التمرين (الجهد)، يُظهرون أن باستطاعتهم رَفع قيادة (النشاط) الودّي sympathetic لإطلاق النور أدرينالين (ناهِض) لِيُنقِص من درجة سيطرة إحصار المستقبل. وإن زيادة جرعة مُحْصِر المُسْتَقْبِلة الأدرينية - البيتا سَيَحُدُّ أو يُلغي تسرُّع القلب tachycardia، المُحدَث بالتمرين (الجهد)، مما يُظهِر أنه يجري تحسين درجة الإحصار كلّما أصبح الدواء متوافراً أكثر ليتنافس مع الناقل الداخلي المنشأ endogenous. لأن الناهَض والضادّ يتنافسان على شَغل المُسْتَقْبِلة واحتلالها بما يتفق مع قانون فعل الكتلة، ويُصْطَلَحْ على هذا النمط من فعل الدواء *بالتضاد التنافسي competitive antagonism*.

عندما تجري دراسة الاستجابات المُتواسَطَة بالمُسْتَقْبِلة سواءً في النسج المعزولة أو في الإنسان السليم، فإن مخطَّطْ لوغاريتم الجرعة المعطاة (المحور الأفقي)، المخَتَطّ مقابل الاستجابة الحاصلة (المحور العمودي)، غالباً ما يُعطي منحنـــى بشكل S (سينـــي sigmoid)، يكون جزؤه المركزي خطاً مستقيماً. وإذا ما جَرَت إعادة القياسات بوجود ضادّة antagonist، وكان المنحنـــى الحاصل متوازياً للمنحنـــى الأصلي ولكن مُـــزاحاً نحو **اليمين**، يُقال إنّ التضاد antagonism تنافسي competitive، ويمكن *التغلب surmountable* على الناهض agonist.

تتضمَّن الأدوية التـــي ترتبط مع المُسْتَقْبِلات على نحو متعذّر *العكس irreversibly* الفينوكسي بنـــزامين Phenoxy-benzamine (على المُسْتَقْبِلة الأدرينية - الألفا α-adren-oceptor). لأن دواء كهذا لا يمكن إزاحته عن المُسْتَقْبِلة، فلا تستطيع زيادة تركيز الناهض أن تُرَمِّم الاستجابة تماماً فيقال عن التضاد antagonism من هذا النمط بأنه لا يمكن التغلب عليه *insurmountable*.

لا تُعَدّ منحنيات لوغاريتم الجرعة - الاستجابة للناهض في غياب الضادة اللاتنافسية وفي وجودها متوازية. تعمل بعض الذيفانات toxins بهذه الطريقة، ومثال ذلك، البنغاروتوكسين α- وهو مكوِّن لزعاف venom بعض الحيّات والعناكب spider، إذ يرتبط مع مُسْتَقْبِلة الأسيتيل كولين على نحو متعذّر العكس ويستخدم كوسيلة لدراستها. يتطلب ترميم الاستجابة بعد الارتباط المتعذر العكس إزالة (إطراح) الدواء من الجسم وتخليق مُسْتَقْبِلة جديدة، ولذا قد يدوم التأثير طويلاً بعد إيقاف إعطاء الدواء. وإن للعوامِل المتعذّرة العكس مكانة ضئيلة في الممارسة السريريّة.

التضاد الفيزيولوجي (الوظيفي)

Physiological (functional) antagonism

لا يُعَدّ الفعل على المُسْتَقْبِلة نفسها، الآلية الوحيدة التـــي قد يُعاكِس بها أحد الأدوية تأثير الآخر. فيمكن تفريج بطء القلب bradycardia الأقصى عقب الجرعة المفرطة overdose من مُحصِرْ المُسْتَقْبِلة الأدرينية - البيتا، بوساطة الأتروبين atropine الذي يُسَرِّع القلب بإحصار الفرع اللاّودّي parasympathetic للجهاز العصبـــي المستقل autonomic، الذي يعمَل التوتُّر الكولينـــي الفعل فيه (توتر المبهم vagal tone) باستمرار على إبطائه. ويمكن تضاد (مناهضة) التضيّق القصبـــي bronchoconstriction الناتج عن الهيستامين المنطلَق من الخلايا البدينة mast cells في الصدمة التأقية anaphylactic shock، بوساطة الأدرينالين (أبينيفرين)، الذي يرخي العضلات الملساء القصبية (تأثير على المستقبلية الأدرينيه - البيتا β_2) أو بوساطة الثيوفيللين. ففي الحالتين، يجري التغلّب على التأثير الفارماكولوجي بوساطة دواء ثانٍ يعمل بآلية فيزيولوجية مختلفة، أي يوجد تضاد فيزيولوجي أو وظيفي.

الإنزيمات ENZYMES

يعدّ التآثر بين الدواء والإنزيم في كثير من الأمور مشابهاً للتآثر بين الدواء والمُسْتَقْبِلة. فقد تُعَدِّل الأدوية فعالية الإنزيم لأنها تشابه الركيزة substrate الطبيعية ولذا تتنافس معها على الإنزيم. على سبيل المثال، يُعَدّ الإينالابريل enalapril فعّالاً في فرط ضغط الدم hypertension لأنه يشابه بنيوياً جزء الأنجيوتنسين I الذي يقوم الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين angiotensin-converting enzyme (ACE) بمهاجمته؛ يقي الإينالابريل من تشكيل الأنجيوتنسين II الضاغِط pressor عبر

احتلال المقر الفعّال من الإنزيم ولذا يثبط فعله. ويتنافس الكربيدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa على نازعة كربوكسيل الدوبا dopa decarboxylase حيث نستفيد من هذا التوليف في داء باركنسون بإنقاص استقلاب الليفودوبا إلى دوبامين في الدم (ولكن ليس في الدماغ لأن الكربيدوبا لا يعبُر الحائل الدموي الدماغي).كما يقي الإيثانول من استقلاب الميثانول إلى مستقلبه السام، أي حمض الفورميك، بتنافسه على شَغْل إنزيم نازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase؛ وهذا هو المنطق من استخدام الإيثانول في التسمُّم بالميثانول. يُعَدّ ما سبق أمثلة عن التثبيط التنافسي competitive (**القابل للعكس reversible**) لفعالية الإنزيمات.

يحدث التثبيط **المتعذِّر العكس Irreversible** مع مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية organophosphorus insecticides وعوامِل الحرب الكيميائية التـي ترتبط على نحو تساهمي covalently مع المقر الفعّال من الأسيتيل كولينستيراز وتعتمد استعادة recovery فعالية الكولينستيراز على تشكيل إنزيم جديد. يُثبِّط الارتباط التساهمي covalent للأسبرين مع السيكلو أكسيجيناز، الإنزيم في الصُفيحات platelets إلى مدى عمرها الكامل، لأن الصُفيحات لا تملك نظاماً لتخليق بروتين جديد، وهذا هو السبب في أن الجرعات المنخفضة من الأسبرين تكون كافية للفعل المضاد للصفيحات antiplatelet.

الانتقائية SELECTIVITY

يُشاطِر اختصاصي علم الأدوية الذي يُنتِج الدواء الجديد والطبيب الذي يعطيه للمريض الرغبة في أن يمتلك الدواء فعلاً انتقائياً، ولذا فإن التأثيرات الإضافية وغير المرغوبة (الضائرة) لا تُعَقِّد تدبير management المريض. وتتضمَّن أساليب الحصول على انتقائية فعل الدواء ما يلي:

تعديل بنية الدواء Modification of drug structure

يملك العديد من الأدوية تشابهاً بنيوياً لبعض المكوّنات الطبيعية في الجسم، ومثال ذلك، الناقل العصبـي neuro-transmitter، الهرمون، ركيزة الإنزيم، وتحقّق الإزاحة أو التنافس مع مثل تلك المكوّنات الطبيعية انتقائية في الفعل.

وتتجه الجهود والخبرات الضخمة إلى تخليق مضاهئات analogues المواد الطبيعية واختبارها بغرض خَلْق أدوية قادرة على تحصيل تأثير نوعي ووحيد (أنظر المنسب العلاجي). يُعَدّ هذا الأسلوب أساس التصميم الحديث للدواء وقد أدّى إنتاج ضواد المُستَقْبِلة الأدرينية adrenoceptor antagonists، وضواد مُستَقْبِلة الهيستامين وكثير من الأدوية الهامة الأخرى. ولكن ثمة قيود بيولوجية على الانتقائية. فالأدوية المضادة للسرطان التـي تعمل ضد الخلايا السريعة الانقسام، تنقصها الانتقائية، لأنها تضرّ أيضاً بالأنسجة الأخرى ذات معدل التكرّر الخلوي العالي، مثل نقي المظم bone marrow وظهارة المعى gut epithelium.

الإيتاء الانتقائي (استهداف الدواء) Selective delivery (drug targeting)

يمكن إنجاز الغرض في انتقائية النسيج المستهدف عبر التطبيق الموضعي البسيط، أي على الجلد والعين، وعبر نُظُم إيتاء الدواء الخاصة، كإعطاء ناهضات المُستَقْبِلة الأدرينية - البيتا- β_2 أو الكورتيكوستيرويدات داخل القصبات intra-bronchial (ضبوب aerosol استنشاقي مُقاس بالضغط، للربو asthma). ويُقدِّم الاستهداف الانتقائي للأدوية في مقرات المرض قليلة الإتاحة، نطاقاً جديراً من المعالجة مع التطورات التكنولوجية، مثال، التصاق الأدوية مع أضداد antibodies انتقائية للخلايا السرطانية.

الانتقائية الفراغية Stereoselectivity

تكون جزيئات الدواء ثلاثية الأبعاد ويحتوي العديد من الأدوية واحداً أو أكثر من المراكز *اللامتناظرة asymmetric* أو عديمة التناظر *المرآتـي* *chiral*[3] في بنيانها، أي يمكن أن يكون الدواء المفرد المؤثر، مزيجاً من صورتين غير متطابقتين في المرآة (مثل مزيج من قفازي اليد الأيسر، والأيمن). ويمكن لهذين الشكلين، المعروفين كمقابلين *مرآتيين enantiomorphs*، أن يُظهرا خواصّ ديناميكية دوائية وحرائكية وسموميّة مختلفة. على سبيل المثال، (1) يُعَدّ الشكل S من الوارفارين warfarin أكثر

[3] كلمة إغريقية، Cheir، يَدْ.

فعالية أربع مرّات من الشكل R[4]، (2) تكون ذروة التركيز البلازمي للفينوبروفين S fenoprofen S أربع أمثال من الفينوبروفين R fenoprofen R بعد الإعطاء الفموي للمزيج فينوبروفين RS، و(3) يُستقلب المقابل المرآتـــي S، S enantiomorph، وليس R من التاليدوميد thalidomide إلى ذيفانات toxins أوّليّة. ويتوافر العديد من الأدوية الأخرى كأمزجة من المقابلات المرآتية (مزيج غير فعّال ضوئياً لمتصاوغين مُيَمِّن ومُيَسِّر racemates). يُقَدِّم التطوير الصيدلانـــي الأدوية على شكل مُقابلات مرآتيه مفردة أكثر من كونها على شكل أمزجة راسيماتية racemic (الميمِّن والميسِّر معاً)، استباقاً لفعل أكثر انتقائية ويقلِّل اختطار السميّة.

مظاهر كمية Quantitative aspects

يُعَدّ امتلاك الدواء لفعل كيفي (نوعي) ومرغوب، هاماً وواضحاً، ولكن هذا لا يكفي وحده. ثمّة مظاهر كميّة أخرى، أي المقدار الكافي من الفعل المطلوب، ويجب ضبط جرعة بعض الأدوية على نحو دقيق جداً لايتائها، لا بالقليل جداً ولا بالكثير جداً، وذلك للإفلات من عدم النجاعة inefficacy والسمية toxicty، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، والليثيوم lithium، والجنتاميسين gentamicin. بينما قد يثير الترابط بين الجرعة والاستجابة، وبدون دهشة، مُمَيِّزات محدَّدة لهذه العلاقة تكون أساسية للطريقة التـــي يستعمل فيها الدواء وهي:

منحنيات الاستجابة للجرعة

DOSE-RESPONSE CURVES

تُرْسَمْ الجرعة على نحو اعتيادي على المحور الأفقي والاستجابة على المحور العمودي. فيُحَدَّد ميل (منحدر) *slope* منحنـــى الاستجابة للجرعة مدى تعديل الاستجابة المرغوبة كلما جرى تبديل الجرعة. يُشير المنحنـــى المرتفع الشديد الانحدار والممتدّ إلى أنّ التبدّل الصغير في الجرعة يُنتج تبدلاً ضخماً في تأثير الدواء في مجال جرعة عريض، مثلما يحدث مع مُدرّ العروة loop diuretic، الفوروسيميد frusemide (frusemide) (المستخدم بجرعات 20 ملغ إلى أكثر من 250 ملغ/يوم). وعلى النقيض من ذلك يصل منحنـــى الاستجابة للجرعة من أجل مدرات الثيازيد thiazide diuretics إلى الهضبة فوراً (التسطّح) plateau ويمتد مجال الجرعة المفيدة سريرياً للبندروفلوازيد bendrofluazide (بندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide)، على سبيل المثال، من 5 ملغ إلى 10 ملغ؛ ولا تُنتج زيادة الجرعة خلف هذا الحال تأثيراً مدراً إضافياً رغم أنها تضيف السميّة toxicity.

يمكن استخلاص منحنيات الاستجابة للجرعة واستخراجها من أجل التأثيرات *المطلوبة wanted*، وأيضاً من أجل التأثيرات *غير المرغوبة unwanted* (راجع الشكل 1.7 لاحقاً).

الفاعلية والنجاعة الفارماكولوجية

POTENCY AND PHARMACOLOGICAL EFFICACY

كثيراً ما تستخدم مصطلحات الفاعلية والنجاعة على نحو غير دقيق أي على نحو مُلْتَبَسْ. ولا بدَّ من التمييز الواضح بينهما، ولاسيّما في ما يتعلق بالمطالبات المعمولة بغية المنفعة في المداواة.

الفاعلية potency هي مقدار (وزن) الدواء في ما يتعلّق بتأثيره، فإذا امتلك الدواء A تأثيراً أكبر من الدواء B وزناً لِوَزن، يكون الدواء A فَعولاً أكثر، مع أن قابلية الحصول على التأثير العلاجي الأعظمي قد تكون متشابهة مع كلّ من الدوائين. يُكافئ التأثير المُدِرّ لمقدار 1 ملغ من البوميتانيد bumetanide تأثير حوالي 50 ملغ من الفوروسيميد frusemide، فالبوميتانيد أكثر فعولية *potent* من الفورسميد ولكن كلاً من الدوائين ينجز ما يقارب التأثير الأعظمي نفسه. ولا يكون الفرق في وزن الدواء الواجب إعطاؤه ذا قيمة سريرية هامة ما لم يكن كبيراً.

تُشير **النجاعة الفارماوكولوجية Pharmacological efficacy** إلى قوة الاستجابة المُحدَثَة بوساطة احتلال المُستَقْبِلة

[4] يُشير R (مُيَمِّن، مستقيم rectus) وS (أيسَر، مُيسِّر sinister) إلى الترتيب التتابعي للأجزاء المكوّنة للجزيء حول مركز اللاتناظر chiral center.

بالناهِض (نشاط داخلي)؛ إنما مفهوم فارماكولوجي متخصِّص. ولكن السريريون يُعْنَوْن بالنجاعة العلاجية، كما يلي:

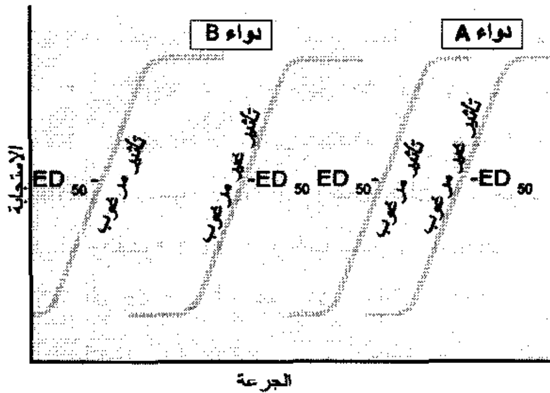
النجاعة العلاجية THERAPUTIC EFFICACY

النجاعة العلاجية، أو الفعّالية effectiveness، هي قدرة الدواء على إحداث التأثير وتشير إلى الأعظَمْ لمثل هذا التأثير، ومثال ذلك، عندما يمكن للدواء A أن يحدث تأثيراً علاجياً لا يمكن الحصول عليه مع الدواء B، مهما أُعطي من الدواء B، فيقال أن للدواء A النجاعة العلاجية الأكبر. وتُعَدّ الفروقات في النجاعة العلاجية ذات أهمية سريرية عظيمة. فلا يُسبِّب الأميلوريد amiloride (*نجاعة منخفضة*) في أفضل الحالات إفراغ أكثر من 5% من حِمْل الصوديوم المُرْتَشَح عبر الكبيبات glomeruli؛ لا يوجد أهمية لزيادة الجرعة أكثر من ذلك، إذ لا يمكن الحصول على تأثير مُدِّر أكبر بسبب إنجاز ذلك. لا يمكن للبندروفلوازيد bendrofluazide (*نجاعة متوسطة*) إفراغ أكثر من 10% من حِمْل الصوديوم المرتَشَح مهما أُعطي من الدواء. أما الفوروسيميد frusemide (*نجاعة عالية*) فيمكنه إفراغ 25% وأكثر من الصوديوم المرتَشَح؛ ولذا يُدعى مدراً عالي النجاعة.

المَنْسَبُ العلاجي THERAPEUTIC INDEX

عندما تُزاد جرعة الدواء كثيراً، فعادةَ ما ترتفع الاستجابة المرغوبة لدى المريض إلى الأعظَمْ بحيث لا تُحدث الزيادات الإضافية في الجرعة أيّ منفَعَة إضافية، ولكنها تُحدث تأثيرات غير مرغوبة فقط. لأن الدواء لا يملك منحنـــى استجابة للجرعة مفرَداً، وإنّما منحنـــى مختلف لكل فِعل، سواءً أكان مرغوباً أم غير مرغوب. وتُجذَب الأفعال الجديدة وغير المرغوبة عندما تُزاد الجرعة بعد إنجاز التأثير العلاجي الأعظمي.

قد يُظهر الموسِّع القصبـــي المُحاكي للودي علاقة واحدة للاستجابة إلى الجرعة من أجل نقصان مقاومة المسالك الهوائية (مرغوبة) وأخرى من أجل زيادة سرعة القلب (غير مرغوبة). ويتضح أن فائدة أي دواء تُعَلّق على نحو صميمي بمدى إمكانية فصل مثل هذه العلاقات لاستجابة الجرعة. قَدَّم إيرليخ Ehrlich مفهوم المنسّب العلاجي أو النسبة العلاجية على أنها الجرعة المُتَحَمَّلَة الأعظمية مقسومةً على الجرعة الشافية الأدنـــى، ولما كان لا يمكن تعيين مثل هذه الجرعات المفردة بدقة، فلا يمكن حساب المنسَب أبداً بهذه الطريقة عند الإنسان. ويمكن على نحو أكثر واقعية رَبْط الجرعة التـــي تملك بعض التأثيرات غير المرغوب بها في 50% من البشر، ومثال ذلك، الزيادة النوعية في سرعة القلب (في حالة الموسّع القصبـــي الناهض على المُسْتَقْبِلة الأدرينية) وربطها بتلك الجرعة العلاجية في 50% (الجرعة المؤثرة ED_{50})، أي النقصان النوعي في مقاومة المسائل الهوائية (لا تتوافر مثل هذه المعلومات لكثير من الأدوية في الممارسة). ومع ذلك، يُجَسِّد المنسب العلاجي المفهوم الأساسي في مقارنة فائدة أحد الأدوية مع الآخر، وبالاسم، المأمونية وعلاقتها بالنجاعة. ويُعَبَّر عن المفهوم مِبيانياً في (الشكل 1.7).



الشكل 1.7: منحنيات الاستجابة للجرعة من أجل دوائين افتراضيين. الدواء A: الجرعة التـــي تأتـــي بالتأثير المرغوب الأعظمي أقلّ من أخفض جرعة تُنتج التأثير غير المرغوب. وتشير النسبة ED_{50} (التأثير غير المرغوب)/ ED_{50} (التأثير المرغوب) إلى أن للدواء A منسباً علاجي كبير: لذا فله انتقائية مرتفعة في فعله المرغوب. في حين أن الدواء B يسبّب تأثيرات غير مرغوبة في جرعات أقلّ من تلك التـــي تُنتج تأثيره النافع الأعظمي. وتشير النسبة ED_{50} (التأثير غير المرغوب)/ED_{50} (التأثير المرغوب) إلى أن للدواء منسباً علاجي صغير: فهو غير انتقائي.

التحمّل TOLERANCE

عادةً ما يترافق الإعطاء المستمر أو المتكرّر للدواء مع

تناقص تدريجي للتأثير الذي يُنتجه. يُقال إنّ التحمّل مُكْتَسَب عندما تصبح زيادة الجرعة من الدواء ضرورية للحصول على التأثير الحاصل سابقاً بجرعة أصغر، أي حساسية ناقصة. وعلى النقيض من ذلك، يصف المصطلح تسرّع *المقاومة tachyphylaxis* ظاهرة التناقص المتطوِّر في التأثير (الحِران refractoriness) في الاستجابة تجاه الجرعات المعطاة على نحو متكرر (*أنظر المُستَقْبِلات*)؛ وتميل للتطوّر على نحو أسرع من التحمّل.

يُشاهد التحمل سريعاً مع الأفيونيات opioids، ويشهد على هذا الجرعات الضخمة من المورفين التـي قد تكون ضرورية للحفاظ على تفريج الألم في الرعاية النهائية، وسبب التأثير هو نقصان النجاعة الفارماكولوجية (راجع سابقاً) عند مقرات المُستَقْبِلات أو التنظيم النازل للمُستَقْبِلات. ويُكتَسَب التحمّل سريعاً مع النترات المستخدمة للوقاية من الذبحة، وربما تكون متواسَطَة بتوليد جذور الأكسجين الحرّة من أكسيد النتريك؛ يمكن تجنبُها بنـزع لطخات النترات بطريق الجلد transdermal nitrate patches لمدة 4 – 8 ساعات، أي، مساءً، للسماح بهبوط التركيز البلازمي.

يؤدي الاستقلاب الزائد، كنتيجة لتحريض الإنزيم أيضاً إلى التحمل، كما تُظهِر الخبرة مع الكحول، المأخوذ بانتظام كمقابل لأخذه على نحو إفرادي. ويشيع التحمل المتصالب cross-tolerance بين الأدوية ذات البنية المتشابهة.

قد يُقال عن فشل أفراد محدّدين في الاستجابة للجرعات الطبيعية من الدواء، مثال ذلك، المقاومة للوافارين والفيتامين D بأنه يكوِّن شكلاً من أشكال التحمل الطبيعي (أنظر علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics).

المقايسة البيولوجية والتقييس

BIOASSAY AND STANDARDISATION

المقايسة البيولوجية هي العملية التـي تُقاس بها فعالية المادة (محدَّدَة أو غير محدَّدَة) على مادة حيَّة: أي، تقلّص العضلة القصبية، والرحمية أو الوعائية. وتستخدم فقط عندما لا تكون الطرق الكيميائية أو الفيزيائية عملية مثل حالة مزيج من المواد الفعالة، أو مستحضر غير نقي تماماً، أو إذا لم تُطوَّر طريقة كيميائية. وتراعى فعالية المستحضر نسبة إلى فعالية مستحضر معياري من المادة نفسها. وإن *التقييس* البيولوجي هو شكل مُخَصَّص من المقايسة البيولوجية. حيث يكتنف مقابلة مادة ذات فاعلية potency غير معروفة مع معيار دولي أو وطنـي بغرض توفير مستحضر للاستعمال في المداواة والبحث. وتعدُّ النتائج *كوحدات units* من المادة أكثر من وزنها، ومثال ذلك الأنسولين واللقاحات vaccines.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يُعَدّ إنشاء فعل دوائي مرغوب خياراً نوعياً، ولكن عندما يُصنَع الخيار النوعي، ترتفع اعتبارات الكميّة في الحال؛ يمكن امتلاك الكثير جداً أو القليل جداً من الشيء الجيد. تهتم الحرائك الدوائية بالحصول على التأثير الصحيح بالشدّة الصحيحة، وفي الزمن الصحيح، ولمدّة صحيحة، مع اختطار أدنـى من المكروه أو الضرَر.

استُنْبِطَت تدابير تقدير الجرعة للأدوية المنجزة منذ مدة طويلة من خلال التجربة والخطأ. فمن الخبرة تعلّمَ الأطباء تقدير الجرعة، وتكرار التجريع وطريق الإعطاء الأنفع والأقل ضرراً. وبمعزل عن أن هذا الأسلوب التجريبـي الخطير ("امْتَصّ الدواء ولاحظ") ويضع المرضى في الاختطار، فإنه يترك بعض الأسئلة بدون جواب. فهذا الأسلوب لا يوضِّح على سبيل المثال، لماذا يكون الديجوكسين فعالاً بجرعة واحدة يومياً، بينما قد يحتاج الباراسيتامول أن يُعطى ستَّ مرّات يومياً؛ ولماذا تكون الجرعة نفسها من المورفين أكثر فعالية عندما تُعطى في العضل intramuscularly مقارنةً مع أخذها بالفم؛ ولماذا يكون الأنسولين عديم الجدوى ما لَمْ يُحقَن. تستند الإجابات عن الأسئلة على فهم طريقة عبور الأدوية الأغشية لتدخل الجسم، وكيف تُوَزَّع وتدور فيه، وفي الدم وسوائل الجسم الأخرى، وكيف ترتبط مع بروتينات البلازما والنسج (التـي تعمل كمخازِن) وكيف تُزال من الجسم. يمكن الآن تقدير هذه العمليات مما يسمح بالتطوير ذي المردود في تدابير التجريع dosing.

تُعنى الحرائك الدوائية[5] بمعدَّل عبور جزيئات الدواء للأغشية الخلوية لتدخل الجسم، والتوزع ضمنه ومغادرة الجسم، وتُعنى كذلك بالتبدّلات البنيوية (الاستقلاب) التـي تخضع لها الأدوية ضمنه.

يُناقَش هذا الموضوع تحت العناوين التالية:

- مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية.
- رتبة التفاعل أو العملية (الرتبة الأولى والرتبة صفر).
- المَسار الزمنـي لتركيز الدواء وتأثيره.

نصف العمر البلازمي plsma half-life وتركيز حالة الثبات

الرصد العلاجي

- العمليات إفرادياً

الامتصاص

التوزع

الاستقلاب (الاستحالة البيولوجية)

الإزالة/الإطراح

مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية

Drug passage across cell membranes

توجد مفاهيم أصيلة ومحددة لفهم أسلوب اتخاذ جزيئات الدواء طريقها في أنحاء الجسم لإنجاز تأثيرها. ويُعنـى المفهوم الأوّل بطُرُز عبور الأدوية للأغشية الخلوية والخلايا.

تُعَدّ أجسامنا أتياهاً من أحياز مملوءة بالسائل. ويوصَل بعضها كَلُمعات نُبيبات الكلية أو الأمعاء إلى خارج الجسم؛ في حين يكون حَيِّز الدم، واللّمف، والسائل الدماغي النخاعي cerebrospinal fluid مغلَقاً. وتعَدّ صفحات الخطوط الخلوية cells line لهذه الأحياز ومدى إمكانية عبور الدواء للظهائر epithelia أو البطائن endothelia أساسية لاستعماله السريري. وهو العامل الرئيسي الذي يعيِّن إمكانية أخذ الدواء فموياً orally لأجل التأثير المجموعي وإمكانية إعادة امتصاصه reabsorbed ضمن الرشاحة الكبيبية glomerular filtrate أو إفراغه excreted في البول.

تكون الأغشية الخلوية ثنائية الطبقات bilayers وتتكوّن على نحو رئيسي، من جزيئات شحمية lipid مع "جُزُر islands" من البروتين، تحفَظ البيئة الداخلية وتنظمها. وتنتشر المواد الذوّابة في الشحم سريعاً إلى الخلايا ومن خلال أنسجة الجسم. ويُحتازْ بعض ما يُدعى بالمواصل المُحكَمَة tight junctions بقنوات channels مملوءة بالماء يمكن للمواد الذوّابة بالماء ذات الحجم الجزيئي الصغير أن ترشّح من خلالها، وتربِط المواصل المُحكَمَة الخلايا الظهارية أو البطانية المجاورة. يحتوي الصائم jejunun والنُبيب الكلوي الدانـي tubule والقاصي proximal renal على العديد من هذه القنوات وتُدعى الظهائر السَرْب leaky epithelia، في حين لا تملك المواصل المُحْكَمة في المعدة والمثانة البولية urinary bladder هذه القنوات فلا يمرّ الماء؛ تُعطى مصطلح الظهائر المحكمة tight. تسمح الجزيئات البروتينية الخاصة ضِمْن الطبقة الشحمية الثنائية بدخول مواد نوعية إلى الخلية على نحو مُفَصَّل أو مغادرتها (البروتينات الحاملة carrier proteins). إنّ العمليات الطبيعية للانتشار المنفعل، والترشيح والنقل المتواسَط بالحامل، تحدّدُ مرور الأدوية عبر الأغشية والخلايا.

الانتشار المنفعل PASSIVE DIFFUSION

هو الوسيلة الأهم لدخول الدواء إلى النسج وتوزعه خلالها. ويشير ببساطة إلى النـزعة الطبيعية لأي مادة في التحرك المنفَعل من باحة ما ذات تركيز مرتفع إلى باحة ذات تركيز منخفض. ويتحرك الدواء، في سياق أي خلية افرادية، بمعدّل يتناسب مع فارق التركيز عبر الغشاء الخلوي، أيْ يُظهِر حرائك الرتبة الأولى؛ لا تتطلب طاقة خلوية، مما يعنـي أن العمليّة لا تَتَشَبَّعْ ولا تتثَبَّط بالمواد الأخرى.

إن مدى ذوبان الدواء في الماء أو الشحم هام جداً في قدرته على عبور الأغشية الخلوية. وتتأثر الذوبانية solubility في الماء أو الشحم بباهاء pH البيئية والخواص البنيوية للجزيء.

يُحبِّذ وجود حلقة البنـزين، أو سلسلة الهيدروكربون، أو نواة الستيرويد، أو مجموعات الهالوجين (Br–، Cl–، F–) الذوبانية في الدسم. وتكون الذوبانية في الماء مُحَبَّذَة بامتلاك مجموعات كحولية (OH–)، أميدية amide ($-CO.NH_2$) أو كربوكسيلية (COOH–)، وبتشكيل انضمام/ اقتران غلوكورونيد أو سلفات.

[5] من الإغريقية، دواء pharmacon، حركة kinein.

ومن المفيد تصنيف الأدوية من حيث الخصائص الفيزيائية الكيميائية إلى:

• الأدوية التـي *تتأيّن* ionized على نحو متباين وفقاً لباهاء pH البيئية (كهارل electrolytes) (ذوابة في الشحم أو في الماء).
• الأدوية *غير القادرة* على التأيّن مهما كان الباهاء (مواد لا متأينة، لا قطبية nonpolar) (ذوابة في الشحم).
• الأدوية *الدائمة التأين* مهما كان باهاء البيئية (مواد متأينة، قطبية) (ذوابة في الماء).

تأيّن الأدوية بتأثير باهاء البيئة

DRUGS IONISED BY ENVIRONMETAL pH

إنّ العديد من الأدوية هي كهارل ضعيفة، أي تتأيّن مجموعاتها البنيوية إلى مدى أكبر أو أقلّ، وِفقاً للباهاء pH البيئي. وتوجد معظم أمثال هذه الجزيئات في الحالة المتأيّنة ويوجد قسم منها في الحالة اللامتأينة. وتؤثر درجة التأين على الذوبانية في الشحم (ومن ثمّ على قابلية الانتشار) وتؤثر أيضاً على الامتصاص، والتوزع والإزالة أو الإطراح elimination.

تميل المجموعات القابلة للتأيّن في جزيء الدواء إمّا إلى فِقدان أيون الهيدروجين (المجموعات الحمضية) وإمّا إلى اكتساب أيون الهيدروجين (المجموعات القاعدية basic). ويُعطى مدى امتلاك الجزيء لهذه النـزعة إلى التأين عبر ثابتة التفارق dissociation (أو التأين) (Ka). وعادةً ما يُعبَّر عنه بالباكاف الحمضية pKa، أي، اللوغاريتم السلبـي للثابتة Ka (تماماً مثلما يكون الباهاء pH اللوغاريتم السلبـي لتركيز أيون الهيدروجين). إنّ المجموعة الحمضية في البيئة الحمضية أي البيئة التـي تحتوي على نحو مسبق كثيراً من أيونات الهيدروجين الحرّة؛ تميل إلى استبقاء أيون الهيدروجين وتبقى لا متأينة un-ionised؛ ويبقى ثمة نقصان نسبـي في أيونات الهيدروجين الحرّة، أي تُحبِّذ البيئة القاعدية فقدان أيون الهيدروجين من المجموعة الحمضية فتتأيّن. تكون حالة القاعدة base معاكسة. ويمكن تلخيص المسألة كما يلي:

• تصبح المجموعات الحمضية أقلّ تأيناً في بيئة حمضية.
• تصبح المجموعات القاعدية أقلّ تأيناً في بيئة قاعدية (قلوية) والعكس بالعكس.

يؤثر هذا بدوره على قابلية *الانتشار* بسبب ما يلي:

• يعدّ الدواء اللامتأيّن ذوّاباً في الشحم وقابلاً للانتشار.
• يعدّ الدواء المتأيّن غير ذوّاب في الشحم وغير قابل للانتشار.

يُفَضَّل إظهار الأثر العميق للباهاء البيئي على درجة التأيُّن عندما تُحَدَّد العلاقة بينهما كمياً. ولابدَّ من التذكير بأن نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة تكون 1/1 عندما يكون باهاء pH البيئة مساوية للباكاف الحمضية pKa في الدواء ضمنها. وتتبدَّل نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة 10 أضعاف لِكل وحدة يتبدَّل بها الباهاء pH. وهكذا تصبح جزيئات الحمض *لا متأينة* بأكثر من مِئة مرة عندما تكون الباهاء pH أقلّ *بوحدتين* من الباكاف الحمضية pKa، وأكثر *تأيناً* بحوالي 100 مرة عندما تكون الباهاء pH أكبر بوحدتين من الباكاف الحمضية pKa. ويُؤثر مثل هذا التبدّل في الباهاء بعمق على حرائك kinetics الدواء.

اختلاف الباهاء وحرائك الدواء pH variation and drug kinetics

طُوِّرَت دراسات تقاسُم الدواء عبر الغشاء الشحمي وفقاً للفارِق في الباهاء فكانت *فرضية تقاسم الباهاء pH partition hypothesis*. ثمّة مجال عريض للباهاء pH في المعى gut (1.5 في المعدة؛ 6.8 في الأمعاء العليا و7.6 في السفلى. ولكن يُحافَظ على الباهاء داخل الجسم ضمن مجال محدَّد (0.04 ± 7.46 pH) بحيث تصبح الأدوية التـي لا تُؤيَّن بصورة جوهرية عند هذه الباهاء، ذوابة في الشحم، وتنتشر عبر حدود النسج ولذا تتوزع على نحو واسع، كما في الجهاز العصبـي المركزي CNS مثلاً. يتغاير باهاء البول بين النهايتين 4.6 و8.2، وهكذا يمكن أن يتأثّر مقدار الدواء المعاد امتصاصه reabsorbed من لمعة النبيب الكلوي بالانتشار المنفعل كثيراً بوساطة باهاء البول الشائعة.

ولابد من مراعاة أثر تبدّل الباهاء على استعداد الأسبرين (حمض أستيل ساليسيليك acetylsalicylic acid)، الباكاف الحمضية 3.5 pKa). يُعَدّ الأسبرين لا متأيناً في المعدة ولذا فهو ذواب في الشحم وقابل للانتشار. ويتأيّن الأسبرين عندما

يدخل الخلايا الظهارية المعدية (الباهاء 7.4) فيصبح أقلّ قابلية للانتشار، ولذلك يتوضّع فيها. ويُعَدّ *احتباس الأيون ion trapping* إحدى الآليات التـــي يتركز فيها الأسبرين في المخاطية mucosa المعدية ويؤذيها. يُستَقلَب الأسبرين في الجسم إلى حمض الساليسيليك salicylic acid (الباكاف الحمضية 3.0 pKa)، الذي يُؤيَّن كثيراً عند الباهاء 7.4 فيبقى في السائل خارج الخلوي extracellular fluid. وتُرَشَّح جزيئات حمض الساليسيليك حقيقة في البلازما عبر الكبيبات glomeruli، وتعبّر إلى السائل النبيبـــي tubular fluid، الذي يكون أكثر حُموضة عموماً من البلازما ممّا يتناسب مع حمض الساليسيليك اللامتأين الذوّاب في الشحم فينتشر راجعاً إلى الخلايا النبيبية. تسبب قلونة البول ببيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate تأيناً أكثر لحمض الساليسيليك وعدم ذوبانه في الشحم فيبقى في السائل النبيبـــي، ويُطَرح eliminated في البول. يُعد أثر قلونة البول قويّاً لدرجة أن يعدُّ معالجةً فعّالَة لجرعة الساليسيلات (الأسبرين) المفرطة overdose. وبالعكس، تزيد حمضنة acidifying البول في إطرّاح elimination الأمفيتامين amphetamine القاعدة base (الباكاف الحمضية 9.9 pKa) (راجع تحميض البول).

الأدوية العاجزة عن التأيّن

DRUGS INCAPABLE OF BECOMING IONISED

تتضمَّن الديجوكسين digoxin والهرمونات الستيرويدية steroid hormones مثل البريد نيزولون prednisolone التـــي تفتقد بالفعل لأي مجموعات قابلة للتأيّن، ولا تتأثّر بالباهاء البيئي، وهي ذوّابة في الدسم فتنتشر سريعاً عبر الحدود النسيجية. ويشار إلى هذه الأدوية أيضاً باللاقطبية nonpolar.

الأدوية الدائمة التأين

PERMANENTLY IONISED DRUGS

تحتوي الأدوية الدائمة التأين مجموعات مختلفة كثيراً بحيث تبقى متأينة في مجال باهاء الجسم. وتُعطى مثل هذه المركبات مصطلَح القطبية polar، وتعد مجموعاتها مشحونةً إمّا سلبياً (حمضية، ومثال ذلك، الهيبارين heparin) أو إيجابياً (قاعدية، ومثال ذلك، الإبراتروبيوم ipratropium، والتوبوكورارين tubocurarine، والسوكساميثـــونيـــوم suxamethonium) وجميعها ذات قدرة محدودة جداً في عبور الأغشية الخلوية. ويُعدّ هذا من المساوئ disadvatage في حالة الهيبارين heparin، الذي لا يُمتَصّ من المعى gut ويجب إعطاؤه حقناً parenterally وبالعكس، يعد الهيبارين مضاد تخثر anticoagulant مفيد في الحمل لأنه لا يعبر المشيمة (يَعبر الوافارين warfarin الفعّال فموياً المشيمة ويكون مسؤولاً عن حدوث نـــزف قاتل fetal haemorrhage ويُعدُّ ماسِخاً teratogenic). يمكن توضيح *الصلة السريرية clinical relevance* لمرور الدواء عبر الأغشية الخلوية بالرجوع إلى ما يلي:

الدماغ والسائل النخاعي Brain and cerebrospinal fluid (CSF) تختلف شعيرات capillaries الدوران الدماغي cerebral عن الشعيرات في أجزاء الجسم الأخرى بافتقادها لقنوات الترشيح بين الخلايا البطانية endothelial والتـــي تكتسب المواد في الدم من خلالها الإتاحة الضئيلة في السائل خارج الخلوي extracellular. تفصِل المواصل المحكمة tight junctions بين الخلايا البطانية الشعرية المجاورة، مجتمعةً مع غشائها القاعدي basement membrane والتغطية الرقيقة thin من استطالات الخلايا النجمية astrocytes، تفصِل الدم عن نسيج الدماغ brain. يضَع هذا الحائل قيوداً على مرور المواد من الدم إلى الدماغ والسائل النخاعي CSF. ولا تعبره المركبات اللاذوّابة في الشحم بسرعة، ومثال ذلك، الأتينولول atenolol، مقارنةً مع البروبرانولول propranolol (الذوّاب في الشحم)، فتعدّ التأثيرات الجانبية side-effects على الجهاز العصبـــي المركزي CNS أوضح مع الأخير. وقد تفشَل المعالجة بالميثوتريكسات methotrexate (لا ذوّاب في الشحم) في إزالة رواسب ابيضاض الدم leukaemia من الجهاز العصبـــي المركزي CNS. وبالعكس تدخُل المواد الذوابة في الشحم إلى نسيج الدماغ بسهولة؛ وهكذا يُعَد الديازيبام diazepam (الذواب في الشحم) المعطى وريدياً فعالاً في خلال دقيقة واحدة للحالة الصرعية status epilepticus، ولا تُلاحظ تأثيرات الكحول (الإيثانول، بوساطة الفم في خلال دقيقة؛

ويمكن تضبيط مستوى التخدير (التبنيج) العام general anaesthesia على نحو مُحْكَم بتعديل تركيز غاز التخدير (التبنيج) الإنشاقي inhaled (الذواب في الشحم).

المشيمة Placenta تُغْمَر الزغابات المشيمائية chorionic villi، المكوَّنة من طبقة من خلايا الأورمة الغاذية tropho-blastic التـي تُطَوِّق الشعيرات الجنينية fetal في الدم الأمومي maternal. وتُعَدّ باحة السطح الواسع وجريان الدم (500 مل/دقيقة) أساسية للتبادل الغازي، وقبط uptake المغذّيات nutrients واطِّراح الفضلات الناتجة. ويسمح هذا الحائل الشحمي بمرور المواد الذوابة في الشحم ويستبعد المركبات الذوّابة في الماء، ولاسيّما المركبات ذات الوزن الجزيئي الذي يتعدّى 600[6]، ولذلك يفصِل مجرى الدم الجنينـي عن الأمومي. ولهذا الاستبعاد أهمية خاصة مع الاستخدام القصير الأَمَدْ، إذ لا يؤثّر مثلاً التوبوكورارين tubocurarine (الوزن الجزيئي 772) (لا ذوّاب في الشحم) أو الغالامين gallamine (الوزن الجزيئي 891) المُستخدَم في الإرخاء العضلي muscle relaxant أثناء العملية القيصرية Caesarean section على الرضيع infant؛ ومهما يكن، لا شك أن جميع المركبات تدخل إلى الجنين fetus بدرجة ما بالفعل مع الاستخدام المُطَوَّل (راجع الأدوية والمضغة embryo والجنين fetus).

الترشيح FILTRATION

تسمح القنوات المائية في المواصل المحكمة بين الخلايا الظهارية المتجاورة بمرور بعض المواد الذوابة في الماء. وتمرّ الجزيئات المعتدلة neutral أو اللامشحونة uncharged، أي اللاقطبية بدرجة أسرع لأن الثقوب pores تُشحَن كهربائياً. تكون القنوات ضمن السبيل الهضمي alimentary tract هي الأكبر والأكثر عدداً في الظهارة الصائمية jejunal epithelium ويسمح الترشيح بالموازنة السريعة للتراكيز ثمّ للضغوط التناضحية osmotic عبر المخاطية mucosa. وتدخل الأيونات مثل الصوديوم الجسم خلال القنوات المائية التـي يُحتَمل أن تقتصر على مرور المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الإيثانول (الوزن الجزيئي 46). يبدو أن الترشيح غالباً ما يؤدي دوراً صغيراً في نقل الدواء ضمن الجسم باستثناء الترشيح الكبيبـي glomerular filtration الذي يعدّ آليّة هامة لإفراغ excretion الدواء.

النقل المُتواسَط بحامل
CARRIER-MEDIATED TRANSPORT

تتحرك بعض الأدوية إلى داخل الخلايا أو خارجها بعكس مدروج تركيزها، أي عبر النقل الفاعل active transport. تكتنف هذه العمليات جزيئات داخلية المنشأ endogenous، وصَرْف طاقة خلوية وهي عمليات أسرَع من النقل عبر الانتشار. وتُظهِر الآليات درجة عالية من النوعية لأجل مركبات خاصّة لأنها تطوَّرت من الاحتياجات البيولوجية لقبط uptake المغذّيات الأساسية أو إطِّراح النواتج الاستقلابية. وهكذا تحمِل الأدوية الخاضعة لها بعض التشابه البنيوي مع مكوّنات طبيعية في الجسم. يُعَدّ امتصاص الحديد iron عبر المعى jgut، والليفودوبا levodopa عبر الحائل الدموي الدماغي وإفراز secretion العديد من الحموض العضوية والقواعد bases عبر النبيب الكلوي وخلايا القناة الصفراوية biliary duct، أمثلةً عن نُظُم النقل الفاعِل. ويُدعى النقل المتواسَط بحامِل، الذي لا يتطلّب الطاقة، *بالانتشار المُيسَّر facilitated diffusion*، ومثال ذلك، امتصاص الفيتامين B_{12}؛ يخضع النقل المتواسَط بحامِل إلى التشبُّع saturation ويمكن تثبيطه.

رتبة التفاعل أو عملية التفاعل
The order of reaction or process

تعبُر جزيئات الدواء الأغشية الخلوية في الجسم، وتُنقَل عبر الخلايا، ويتبدَّل العديد منها من خلال استقلابها. وتكتنف هذه التحركات والتبدّلات تآثراً مع الأغشية والبروتينات الحمَلَة والإنزيمات، إمّا كتفاعلات كيميائية إفرادية أو كعمليات processes. ويخضع *معدَّل* حدوث هذه التحركات

---

[6] تمتلك معظم الأدوية وزناً جزيئياً أقل من 600 (مثال، للديازيبام 284، والمورفين 303) ولكن لبعضها أوزان جزيئية أكبر (للإرثيروميسين 733، وللديجوكسين 780).

أو التبدّلات إلى تأثيرات هامّة يُشار إليها برتبة *order* التفاعل أو العملية process. وتُميَّز رتبتان في مثل هذه التفاعلات في البيولوجيا عموماً، ويُمكن تلخيصها كما يلي:

- عمليات الرتبة الأولى حيث يُنقَل/يستقلَب جزء *fraction* ثابت من الدواء في وحدة الزمن.
- عمليات الرتبة صفر حيث يُنقَل/يستقلَب *مقدار amount* ثابت من الدواء في وحدة الزمن.

عمليات الرتبة الأولى (الأُسّيَة)
FIRST-ORDER (EXPONENTIAL) PROCESSES

تتناسب معدّلات امتصاص الدواء وتوزّعه واستقلابه وإفرازه في معظم الحالات مباشرة مع تركيزه في الجسم. وبعبارة أخرى يكون نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي أو تشكيل مُستَقلَب metabolite عالياً مع التراكيز العالية للدواء ويهبط بتناسب مباشَر ليكون منخفضاً مع التراكيز المنخفضة (علاقة أُسّيّة). ولأن العملية تتبع قانون فعل الكتلة Law of Mass Action، الذي يقول: إن معدل التفاعل يتناسب مباشرةً مع الكتل الفاعلة من المواد المتفاعلة. وبعبارة أخرى، تكون فُرَص الجزيئات المرصوصَة crowded للتفاعل مع بعضها أو لعبور الأغشية الخلوية بالتراكيز العالية أكبر من التراكيز المنخفضة للجزيئات غير المرصوصة uncrowded. وتدعى العمليات التـي يكون معدل التفاعل فيها متناسباً مع التركيز *بالرتبة الأولى first-order*.

تخضع معظم الأدوية في الجرعات المستخدمة سريرياً إلى عمليات الرتبة الأولى من الامتصاص absorption، والتوزّع distribution، والاستقلاب metabolism والاطّراح/الإزالة elimination. ومن المفيد معرفة أنّ الدواء يبدي حرائك الرتبة الأولى. ويوضّح هذا الفصل فيما بعد كيف يهبط معدل إزالة الدواء من البلازما مع هبوط تركيزه في البلازما وأنّ الزمن لهبوط أي تركيز بلازمي plasmic إلى 50% ($t^1/_2$)، العمر النصفي البلازمي plasma half - life) يكون نفسه دائماً. وهكذا يمكننا اقتباس قيمة ثابتة للعمر النصفي $t^1/_2$ للدواء. يحدث هذا لأن المعدّل rate والتركيز في تناسب، أي تطيع العملية حرائك الرتبة الأولى. وتكون الحسابات الهامة المعتمدة على معرفة العمر النصفي، أي زمن إزالة/إطّراح الدواء، وزمن إنجاز تركيز حالة الثبات البلازمية steady-state plasma concentration، واستخراج جداول التجريع dosing schedules، صحيحة وذلك عندما تُعرَف رتبة التفاعلات المُكتَنفَة، وفي الحالة التـي نحن بصددها، هي الرتبة الأولى.

عمليات الرتبة صفر (حرائك التشبُّع)
Zero-order processes (saturation kinetics)

عندما يرتفع مقدار الدواء في الجسم فإن كل التفاعلات الاستقلابية أو العمليات التـي لها سعة محدودة تصبح مُشبَعة. وبعبارة أخرى يبلغ معدّل العملية مقداراً أعظمياً يبقى ثابتاً عنده، ومثال ذلك، تعدّ الزيادة الإضافية في المعدَّل مستحيلة على الرغم من زيادة جرعة الدواء، بسبب الفعالية activity المحدودة لإنزيم ما. ويتضح عدم تناسب معدَّل التفاعل مع الجرعة كثيراً في هذه الأحوال، وتوصَف العمليات التـي تُبدي هذا النمط من الحرائك برتبة المعدَّل المحدود rate-limited أو المعتمد على الجرعة أو الرتبة صفر zero-order أو *بحرائك التشبُّع saturation kinetics*. تُعَدّ التفاعلات الاستقلابية المتواسَطَة بالإنزيم الأكثر ميلاً لإظهار تحديد المعدَّل في الممارسَة لأن مقدار وجود الإنزيم مُتَناه ومن الممكن تَشَبُّعه. ولا يصبح الانتشار المنفعل مُتشبِّعاً. ثمّة بعض العقابيل الهامة لحرائك الرتبة صفر.

يعد **الكحول Alcohol** (الإيثانول) عقاراً تملك حرائكه مقتضيات يجب مراعاتها لأجل المجتمع ولأجل الفرد، بحَسَب ما يلي.

يُعَدّ الكحول موضوعاً لحرائك الرتبة الأولى وعمره النصفي $t^1/_2$ حوالي ساعة واحدة عند التراكيز البلازمية الأدنـى من 10 ملغ/ديسي لِتر [يحصل بعد شرب حوالي ثلثي وحدة (كأس) من النبيذ wine أو البيرة bear]. وفوق هذا التركيز يقترب الإنزيم الرئيسي (نازعة الهيدروجين من الكحول alcohol dehydrogenase) الذي يحول الكحول إلى أسيتالدهيد acetaldehyde من التَشَبُّع saturation ولذا يصل

إليه عند النقطة التـي لا يمكن أن يصبح استقلاب الكحول أسرع بزيادة التركيز. وهكذا عندما يستمر الشخص بالشرب يرتفع تركيز الكحول في الدم على نحو لا تناسبـي ويبقى معدَّل الاستقلاب نفسه (عند حوالي 10 مل أو 8غ/ساعة لرجلٍ وزنه 70 كيلو غرام، أي يُستَقلَب مقدارٌ ثابتٌ من الكحول في وحدة الزمن، فيُظهِر الكحول حرائك الرتبة صفر.

خذ بالحسبان رجلاً ذا حجم وسطي وحياته حزينة إلى درجة أنه يشرب حوالي نصف قارورة معيارية (375 مل) من الويسكي (40% كحول)، أي، 150 مل من الكحول، يمتصها في مدة قصيرة ويذهب بحالة السكر الشديدة إلى النوم عند منتصف الليل مع تركيز كحول في الدم يقارب 250 ملغ/ديسي لتر. فإذا خضَع استقلاب الكحول إلى حرائك الرتبة الأولى، مع ($t^1/_2$) يعادل ساعة واحدة خلال كامل مجال الاستهلاك الاجتماعي، فلسوف يُنَصِّف هذا الشخص تركيز الكحول في دمه كل ساعة (أنظر الشكل 2.7) ومن السهل حساب أنه سيمتلك تركيزاً كحولياً مهملاً في دمه (أقل من 1 ملغ/ديسي لتر) عندما يسوق سيارته إلى العمل في الساعة 0.800 من صباح اليوم التالي؛ لذا يُعتقد وبدون شك، أنّ خُماراً hangover وخيماً قد يُنقِص من مهارته في السَوْق.

ولكن عند هذه التراكيز العالية يخضَع الكحول إلى حرائك الرتبة صفر، بحيث يستقلب حوالي 10 مل من الكحول كل ساعة، وسيطرح هذا الشخص 80 مل بعد 8 ساعات، تاركاً 70 مل في جسمه مُعطياً تركيزاً دموياً يقارب 120 ملغ/ديسي لتر. وستُختَلّ مهارته في قيادة السيارة على نحو خطير عند هذا المستوى الكحولي ويمكن أن يحدث لدى هذا الشخص حادثٌ ويُدان لدى قيادته السيارة وهو في حالة سُكر في طريقه إلى العمل على الرغم من احتجاجاته الساخطة على أن تعيين الكحول في دمه أو نَفَسِه مغلوط لأنه لم يُمسّ قطرة واحدة منذ منتصف الليل. ويُفضَّل حَظرُه عن قيادة السيارة في الطريق، وهكذا يكون لديه الفراغ ليفكر ملياً في الفرق بين حرائك الرتبة الأولى وحرائك الرتبة صفر.

يُفكَّر بهذا المثال في هذه المناسبة، على الرغم من اليقين بأن شيئاً كَهذا عادةً ما يحدث في الحياة الواقعية، فإن المثال الهام في المداواة يُعطى من خلال *الفنيتوين phenytoin*. إذ يُزال الفنيتوين في جرعاته المنخفضة بعملية الرتبة الأولى، وحَالما تُزاد الجرعة سيزداد معها على نحو مباشر ومتناسب التركيز البلازمي لحالة الثبات بسبب زيادة الإزالة elimination لتُقابل الزيادة في الجرعة. ولكن عملية الإزالة الإنزيمية تدنو تدريجياً من التَشبُّع saturation ومن ثم تبلغه، منجزةً بذلك المعدَّل الأعظمي الذي لا يمكن أن تتخطاه؛ تَثُبت العملية الحرائكية فتصبح من الرتبة صفر. ولا يمكن مقابلة الزيادات الإضافية في الجرعة بزيادة معدل الاستقلاب، لذا يرتفع التركيز البلازمي بدرجة شاهقة steeply وغير مُتناسبة، وهذا خطر في السمية toxicity. يُظهر استقلاب *الساليسيلات* أيضاً حرائك التشبُّع ولكن عند جرعات علاجية عالية. تُعَدّ حرائك الإشباع saturation عاملاً مهماً بوضوح في تأجيل الإفاقة recovery من فرط الجرعة overdose الدوائية، ومثال ذلك، مع الأسبرين أو الفينتوين.

عندما يخضع الدواء لحرائك الرتبة الأولى وبالتعريف تناسب معدّل الإزالة elimination مع التركيز البلازمي، عندئذ يكون العمر النصفي $t^1/_2$ مُمَيّزاً ثابتاً، أي قيمة ثابتة يمكن اقتباسها quoted من خلال مجال التركيز البلازمي (مع التسليم بوجود اختلاف variation في العمر النصفي $t^1/_2$ بين الأفراد)، وهذا ملائم. ولا يكون العمر النصفي ثابتاً عندما لا يتناسب معدّل العملية الحرائكية، (ومثال ذلك، النـزع من البلازما عبر الاستقلاب) على نحو مباشر مع التركيز البلازمي. ولذا لا يمكن اقتباس قيمة مفردة للعمر النصفي $t^1/_2$ للدواء عندما يُظهِر حرائك الإزالة بالرتبة صفر، ولا ريب أن العمر النصفي ينقص عندما يهبط التركيز البلازمي وتصبح حسابات الإزالة والتجريع dosing السهلة مع الإزالة بالرتبة الأولى (راجع ما سيأتـي) معقدةً جداً في الاستخدام العملي.

(تنطبق عمليات *الامتصاص* من الرتبة الأولى على المستحضرات العضلية المدّخرة للحديد وعلى الغرسات الدوائية drugh implants، ومثال ذلك، مضادات الذهان antipsychotics والهرمونات الجنسية sex hormones.

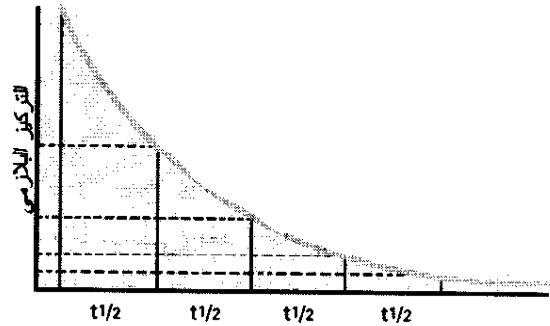
المَساق الزمنـــي لتركيز الدواء وتأثيره

Time course of drug concentration and effect

العمر النصفي البلازمي وتركيز حالة الثبات

PLASMA HALF-LIFE AND STEADY-STATE CONCENTRATION

يتبع أسلوب ارتفاع التركيز البلازمي أو انخفاضه عند بدء التجريع Dosing أو تبدّله أو إيقافه قوانين محدَّدَة بسيطة التـــي تُوفِّر وسائل لأجل تضبيط رشيد لتأثير الدواء. ويُعَدّ مفهوم العمر النصفي ($t^1/_2$) أو **الزمن النصفي half-time** محورياً في فهم هذه الأمور. لِنأخذ المساق الزمنـــي للدواء في الدم إثر حَقْن بُلعَة bolus في الوريد، أي جرعة مفردة محقونة في مدة ثوانـــي تمييزاً عن التسريب infusion المستمر. يرتفع التركيز البلازمي سريعاً حالما يدخل الدواء إلى الدم ليصل إلى الذروة peak؛ ومن ثم يحدث هبوط حادّ حالَما يتوزع الدواء في أنحاء الجســم (*طور التوزع distribution phase*)، متبوعاً بانحدار ثابت مع إزالة الدواء من الجسم بوساطة الكبد أو الكليتين (*طور الإزالة elimination phase*). ويُعَدّ زمن هبوط التركيز من أي نقطة في طور الإزالة إلى نصف قيمته هو نفسه دائماً عندما تكون عمليات الإزالة من الرتبة الأولى؛ وبكلمة أخرى، يُعَدّ العمر النصفي $t^1/_2$، اللازم لهبوط التركيز البلازمي للنصف ثابتاً كما هو موضَّح في (الشكل 2.7). لا حظ إتمام إزالة الدواء فعلياً من تركيز الذروة في فترة خمسة أعمار نصفية 5 $t^1/_2$.



الشكل 2.7

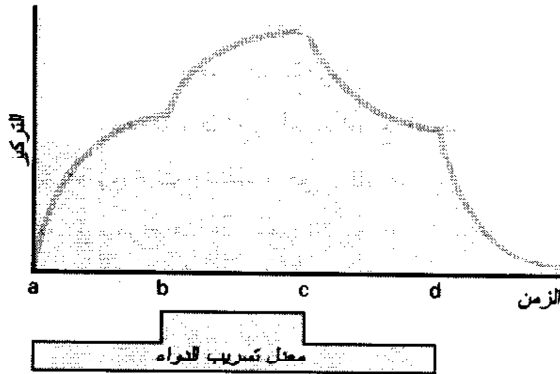
يُعَدّ العمر النصفي $t^1/_2$ مُميزاً حرائكياً مفرداً للدواء من المفيد جداً معرفته.

يمكن استعمال العمر النصفي للتكهُّن بأسلوب تبدُّل التركيز البلازمي استجابةً للبدء، أو التَبدُّل أو التوقُّف في إعطاء الدواء. وهذه الأحداث مُوَضَّحَة في (الشكل 3.7) وفي النص التالي.

زيادات التركيز البلازمي

Increases in plasma concentration

يرتفع مقدار الدواء في الجسم مع تركيزه البلازمي، عندما يُسَرَّب بمعدل ثابت، حتـــى يصل إلى الثبات عندما يكون معدل إعطاء الدواء للجسم معادلاً تماماً لمعدل إزالته. يُدعى هذا *بحالة الثبات steady state*: يبقى مقدار الدواء ثابتاً في الجسم عند إحرازها، أي يكون التركيز البلازمي بحالة *استقرار plateau*، ويمكن افتراض تأثير ثابت للدواء. يرسُم (الشكل 3.7)، التبدّلات الدقيقة في التركيز البلازمي الناتج عن التسريب الوريدي الثابت. ويتضح تَمَوُّج التركيز البلازمي ما بين ذُرى peaks وأغوار troughs عند إعطاء الدواء بجرعة متقطِّعة فموية أو وريدية، ولكن يتعادَل ارتفاع جميع الذرى وكذلك عُمْق جميع الأغوار مع الزمن؛ ويُدعى هذا أيضاً بتركيز حالة الثبات، لأن متوسط التركيز يكون ثابتاً[7].



الشكل 3.7

زمن الوصول إلى حالة الثبات

Time to reach steady state

لابدَّ من معرفة زمن الوصول إلى حالة الثبات عندما يُعطى

7 يمكن أن تكون الذُرى والأغوار ذات أهمية عملية للأدوية ذات المَنْسَب العلاجي المنخفض، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمينو غليكوزيدية aminoglycoside antibiotics، وقد يكون رَصْدها ضرورياً لكلٍ من المعالجة المأمونة والفعّالة.

الدواء تسريباً وريدياً بمعدل ثابت، للمحافظة على جدول تجريع dosing منتظم وللتأكيد أيضاً على وجود مقدار ثابت من الدواء في الجسم وأنّ المريض لن يعانـــي من سمية حادة ولا انحطاطاً في التأثير. يُوفِّر العمر النصفي الجواب عن ارتفاع التركيز البلازمي بمرور كل العمر النصفي بمقدار **نصف** الفرق بين التركيز الحالي وتركيز حالة الثبات النهائية (100%). كما يلي:

يصل التركيز في 1 عمر نصفي واحد $1 \times t^1/_2$ إلى 50% = (100/2)

وفي $2 \times t^1/2$ (50 + 50/2) = 0%75

وفي $3 \times t^1/_2$ (75 + 25/2) = 0%87.5

وفي $4 \times t^1/_2$ (87.5 + 12.5/2) – 0%93.75

وفي $5 \times t^1/_2$ (93.75 + 6.25/2) = 0%96.875 من حالة الثبات النهائية.

يعتمد زمن الوصول إلى حالة الثبات عند إعطاء الدواء بمعدل ثابت (مستمر أو متقطع) على العمر النصفي $t^1/_2$ فقط، ويُعَد مقدار الدواء في الجسم ثابتاً بعد خمس أعمار نصفية $5 \times t^1/_2$ للغايات العملية ويكون التركيز البلازمي مستقراً.

التبدّلات في التركيز البلازمي
Changes in plasma cocentration

يَصِحّ المبدأ نفسه على التبدُّل من التركيز البلازمي لأي حالة ثبات إلى حالة ثبات جديدة تحصل عبر الزيادة أو النقصان في معدّل إعطاء الدواء، الذي يوفّر بقاء الحرائك من الرتبة صفر. وهكذا نصل إلى تركيز حالة الثبات الجديدة فعلياً عندما يُبَدَّل معدل الإعطاء لِيُحدِث ارتفاعاً أو انخفاضاً في التركيز البلازمي، ويستغرق زمناً معادلاً لخمسة أعمار نصفية أي $5 \times t^1/_2$ للوصول إلى حالة الثبات الجديدة.

لاحظ أنه يُعيَّن **المستوى** الفعلي لأي تركيز بلازمي لحالة الثبات (كمقابل للوقت المستغرَق لوصولها) من خلال الفرق بين معدل إعطاء الدواء (المدخلات) ومعدل إزالته (المخرجات output) فقط ويصل مع الزمن إلى تركيز حالة ثبات جديدة أكبر 50% من الأصلية عندما تبقى إزالة الدواء ثابتة ويُزاد إعطاؤه بمقدار 50%.

انحدار التركيز البلازمي
Decline in plasma concentration

لَمّا كان العمر النصفي $t^1/_2$ هو الزمن اللازم لانحدار أي تركيز بلازمي إلى النصف، بدءاً من أي تركيز بلازمي لحالة الثبات (100%)، فإن التركيز البلازمي ينحدر إلى 50% بمرور $1 \times t^1/_2$ وإلى 25% بمرور $2 \times t^1/_2$ وإلى 12.5% بمرور $3 \times t^1/_2$ وإلى 6.25 بمرور $4 \times t^1/_2$ وإلى 3.125% من تركيز حالة الثبات الأصلي بمرور $5 \times t^1/_2$.

وهكذا يمكّن العمر النصفي من التكهُّن بمعدَّل انحدار التركيز البلازمي ومداه بعد انقطاع التجريع dosing. وتُطبَّق العلاقة بين العمر النصفي $t^1/_2$ والزمن اللازم لبلوغ حالة الثبات على جميع الأدوية المطاوِعة لحرائك الرتبة الأولى، وكما نستفيد من معرفة أن التبدّل في معدل تسريب الدوبوتامين dobutamine (العمر النصفي 2 دقيقة) يوصِل إلى حالة استقرار في 10 دقائق، نستفيد كذلك بأن الجرعة الثابتة (المكررة) للديجوكسين digoxin (العمر النصفي 36 ساعة) تعطي التركيز البلازمي لحالة الثبات بعد 7.5 يوماً فقط. تُعطى قيم عمر النصف البلازمي plasma $t^1/_2$ في النص في الحالات المناسبة الخاصة. ولابدَّ من أن يعطي الاختلاف الطبيعي ضمن المجتمع مجالاً من قِيَم العمر النصفي لأي دواء. وللتوضيح فقط، تُعطى قِيَم وسطي العمر النضفي مع إدراك وجود مجال في المجتمع يتراوَح بمقدار 50% لكل من الاتجاهين، عن الشكل المصرَّح عنه.

توجد بِضْعة قِيَم للعمر النصفي في (الجدول 1.7) بحيث يمكن البناء عليها في ما يتعلق بالتجريع في الممارسة السريرية.

العمر النصفي للتأثير البيولوجي Biological effect $t^1/_2$

هو الزمن اللازم لانحدار التأثير البيولوجي للدواء إلى النصف. يمكن توفير العمر النصفي للتأثير البيولوجي للأدوية التـــي تؤثر في المُستَقْبِلات على نحو تنافسي (ناهضات وضَوَاد المُستَقْبِلات الأدرينية الألفا-α والبيتا-β) بدِقّة معقولة. ولا يمكن توفيره في كثير من الأحيان، ومثال ذلك، مضادات المكروبات عند تعيين النتيجة بعدد الكائنات العضوية المُعدية infecting organisms وحساسيتها.

الجدول 1.7: العمر النصفي البلازمي لبعض الأدوية.

الدواء	$t^1/_2$
أدينوزين adenosine	< 2 ثانية
دوبوتامين dobutamine	2 دقيقة
بنـزيل البنسلين benzylpenicillin	30 دقيقة
أموكسيسيلين amoxycillin	1 ساعة
باراسيتامول paracetamol	2 ساعة
ميدازولام midazolam	3 ساعة
تولبوتاميد tolbutamide	6 ساعة
أتينولول atenolol	7 ساعة
دوثيبين dothiepen (دوسوليبين dosulepin)	25 ساعة
دَيازيبام diazepam	40 ساعة
بيروكسيكام piroxicam	45 ساعة
إيثوسكسيميد ethosuximide	54 ساعة

الرصد العلاجي THERAPEUTIC MONITORING

تتعلّق المسائل التـي تَعْنـي الطبيب الممارس بتأثير الدواء بالأساس وليس بتبدّل تركيز الدواء البلازمي: حيث تتعلّق بالبدء onset والمقدار والمدة لفعل الجرعات الإفرادية. وتُعَدّ سرعة الحصول على المعلومات الدقيقة حول المساق الزمنـي لفعل الدواء أقل من سرعة حصولها حول التركيز البلازمي. وهذا يتطلب زيادة في المعلومات حول العلاقة بين التركيز البلازمي وتأثير الدواء ولا سيّما مدى إمكانية التكهّن بالاستجابة المفيدة عبر قياس تركيز الدواء في البلازما.

تُظهِر الخبرة اختلاف المرضى كثيراً في مقدار الدواء المطلوب لإنجاز الاستجابة نفسها فقد تختلف جرعة الوارفارين المُحافظَة على التركيز العلاجي بمقدار 5 مرات بين الأفراد، وثمّة أمثلة أخرى كثيرة. ويفاجئنا ذلك كثيراً ويُعرَف بالتفاوت في معدّلات استقلاب الدواء وبالاستعداد disoposition واستجابة النّسُج، ويُبرِز سؤالاً عن أسلوب الإنجاز السريع لتأثير الدواء الأمثَل لكل مريض، أي هل المعالجة الدوائية إفرادية؟ يكون الأسلوب المنطقي بافتراض علاقة للتأثير بتركيز الدواء عند مقرّ المُستَقْبِلة receptor في النّسُج ويفترض هذا بدوره وجود علاقة ثابتة بين التركيز البلازمي والتركيز النسيجي، ولا يعتقد أن تكون بالضرورة مثل العلاقة الأولى.

ولا شك أن العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير السريري للعديد من الأدوية أفضَل من العلاقة ما بين الجرعة والتأثير. ومع ذلك تُعَدّ المعالجة المرصودة عبر قياس الدواء في البلازما ذات استعمال عملي فقط في حالات مختارَة. وتتطلب هذه الأسباب بعض الاهتمام.

قد لا يستحق التركيز البلازمي القياس Plasma concentration may not be worth measuring. تُعَد هذه حالة الجرعة التـي يمكن معايرتها مقابل تأثير سريع وسهل القياس مثل ضغط الدم (مضادات فرط ضغط الدم anti-hypertensives)، أو وزن الجسم (مُدرات البول diuretics)، أو النسبة الطبيعية الدولية INR (مضادات التخثر الفموية oral anticoagulants) أو سكر الدم (خافضات سكر الدم hypo-lycaemics).

عدم ارتباط التركيز البلازمي مع التأثير Plasma concentration has no correlation with effect. تعد هذه الحالة مع الأدوية التـي تؤثر على نحو متعذر العكس irreversibly وتُسمّى "أدوية اضرب واهرب hit and run drugs" لأن تأثيرها يدوم طويلاً بعد مغادرة الأدوية للبلازما. تُحطِّم مثل هذه الأدوية أو تزيل فعالية النسيج المستهدف (إنزيم، مُستَقْبِلة) أو تزيله، ويحدث استرداد التأثير فقط بعد أيام أو أسابيع، عندما تأخذ إعادة التخليق resynthesis مكانها، ومثال ذلك، بعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase، والأسبرين (على الصفيحات platelets)، وبعض مضادات الكولينستيراز والأدوية المضادة للسرطان.

الارتباط الضعيف للتركيز البلازمي مع التأثير Plasma concentration may correlate poorly with effect. قد تسبب الحالات الالتهابية نتائج مضلّلة عند قياس تركيز الدواء الإجمالي. ترتبط كثير من الأدوية الأساسية، ومثال ذلك، دويسوبيراميد disopyramide مع بروتينات الطور الحاد acut، ومثال ذلك البروتين السكري – ألفا الحمضي α_1 –acid glycoprotein، الموجود بتركيز مرتفع كثيراً في الحالات

الالتهابية. ويرجع الارتفاع الناتج في تركيز الدواء الكلي إلى زيادة التركيز المرتبط (اللافعال) وليس الحُرّ (الفعال) فتكون علاقته مع التأثير ضئيلة عند قياس الدواء الإجمالي. ويمكن إنجاز العلاقة الأفضل من خلال قياس الدواء الحرّ (الفعال) في ماء البلازما ولكن هذا أصعَب تقنياً وعادةً ما يُرصَد الدواء الإجمالي في البلازما في الممارسة السريرية الروتينية.

قد لا يقيس إجراء المقايسة assay مُسْتَقْلَبات الدواء الفعّالة فارماكولوجياً، ومثال ذلك بعض مركبات البنـــزوديازيبين benzodiazepines، وقد يقيس مُسْتَقْلَبات غير فعّالة؛ وتُعَد العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير في كلٍّ من الحدثين ضعيفة.

الارتباط الجيد للتركيز البلازمي مع التأثير Plasma concentration may correlate well with effect. عندما توجد هذه الحالة فقد يُفضَّل رَصْد تقدير الجرعة dosage وفقاً للتركيز البلازمي (في ما يتعلّق بالمجال الأمثل المحدَّد سابقاً) عندما يُعَدّ قياس التأثير العلاجي غير ملائم.

لقد برهَنَ رصد التركيز البلازمي فائدته في الأوضاع التالية:

- كمرشد إلى فعالية المعالجة، مثلاً، جنتاميسين البلازما ومضادات المكروبات الأخرى مقابل الجراثيم الحسَّاسَة، وثيوفيلّين البلازما من أجل الربو asthma، وسيكلو سبورين ciclosporin الدم لتجنّب رفض الطعُم transplant rejection.
- عندما يكون التأثير المرغوب تثبيط أحداث فُرادِيّة غير متكرّرة مثل النوبات الصرعية epileptic seizures أو نوائب episodes اضطراب النظم القلبـــي cardiac arrhythmia.
- لإنقاص اختطار آثار الدواء الضارة، مثل الضرر الأذنـــي otic damage مع المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية aminogly coside antibiotics أو التأثيرات الضائرة لليثيوم على الجهاز العصبـــي المركزي CNS، عندما تكون الجرعات العلاجية قريبة من الجرعات السامة (المنسب العلاجي منخفض).
- عندما يصعُب تمييز نقص التأثير العلاجي عن السمية. يُعَدّ الديجوكسين معالجة لتسرع القلب فوق البطينـــي supraventricular tachycardia وكثيراً ما يكون سبباً لها؛ يُساعد قياس ديجوكسين البلازما في تمييز سبب اضطراب النظم arrhythmia سواء بسبب قلّة الديجوكسين أم كثرته.
- عندما لا يوجد تقييم سريع للتأثير يعوّل عليه، ومثال ذلك، الليثيوم لاضطراب المزاج mood disorder.
- لضبط امتثال المريض للتدبير الدوائي drug regimen، عند وجود فشل في التأثير العلاجي بالجرعة المتوقّع فعاليتها، ومثال ذلك، الأدوية المضادة للصرع antiepilepsy.
- لتشخيص الجرعة الدوائية المفرطة وعلاجها.

تفسير قياسات التركيز البلازمي
Interpreting plasma concentration measurements

إنّ النقاط التالية وثيقة الصلة بهذا الموضوع:

- ينبغي النظر إلى مجال التركيز العلاجي المستهدف، والمُقتَبسَ من أجل الدواء، كمرشد فقط، للمساعدة في توخي التجريع dosing الأمثل وينبغي تقييمه مع المشعرات السريرية الأخرى للتقدم.
- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان المريض يتناول الدواء بالزمن الكافي للوصول إلى شروط حالة الثبات، أي متـــى انقضّت فترة 5 أعمار نصفية $5t^1/_2$ على بداية التجريع dosing أو على التبدّل الأخير في الجرعة. وفي حالة الأدوية التـــي تُبَدِّل معدلات استقلابها بنفسها عبر تحريض الإنزيم، مثل الكربامازيبين carbamazepine والفينيتوين phenytoin، فمن الأفضل السماح بمرور 2 – 4 أسابيع ما بين تغيير الجرعة وقياس التركيز البلازمي. حيث يُعَدّ الإعتيان sampling مُضَلِّلاً بوجود ارتفاع في التركيز البلازمي أو هبوط باتجاه حالة الثبات.
- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان ينبغي قياس تركيز الذروة peak أو الغور trough. وكمبدأ عام يُرغَب بمعرفة التركيزين عندما يمتلك الدواء عمر نصفياً قصيراً؛ يُساعد رصد تراكيز الذروة (15 دقيقة بعد الجرعة الوريدية) والغور (قبل الجرعة التالية مباشرةً) للجنتاميسين gentamicin (العمر النصفي 2.5 ساعة) في توفير النجاعة efficacy دون

سمية. وعادةً ما يُحبَّذ الاعتيان قبل الجرعة مباشرة للدواء ذي العمر النصفي الطويل؛ يُحصَلُ على الكبت المناعي immunosuppression الفعّال مع السيكلوسبورين ciclos-porin (العمر النصفي 27 ساعة) بتراكيز غورية trough cocentrations من 50 – 200 مكروغرام/لتر عند إعطائه بالفم.

تظهر التراكيز البلازمية الموصى بها للأدوية ضمن هذا الكتاب عندما تكون وثيقة الصلة بهذا الشأن.

العمليات الحرائكية الإفرادية

Individual pharmacokinetic processes

يُعنى هذا القسم بعمليات امتصاص الأدوية في الجسم، وتوزّعها في أنحائه، واستقلابها بوساطته وإطّراحها منه.

الامتصاص Absorption

تُحدِّد الاعتبارات العامّة للتشريح، والفيزيولوجيا، والباثولوجيا، والفارماكولوجيا، والمُداواة والمُلائمة conven-ience طُرُق routs إعطاء الأدوية. وهي عادةً:

- *معوياً Enteral*: بوساطة الفم (بلعاً) أو تحت اللسان sublingual أو امتصاصاً شِدْقيّاً buccal؛ وعبر المستقيم rectum.
- *حَقناً Parenteral*: حقناً أو تسريباً وريدياً، حقناً عضلياً، وحقناً أو تسريباً تحت الجلد، وإنشاقاً inhalation، وتطبيقاً موضعياً topical application من أجل التأثير الموضعي (الجلد، العين، الرئة) أو المجموعي systemic (بطريق الأدمة transdermal).
- *طرق أخرى*، ومثال ذلك، داخل القِراب intrathecal، داخل الأدمة intradermal، داخل الأنف intranasal، داخل الرغامى intratracheal، داخل الجنب intrapleural، وتُستعمَل عندما تكون مناسبة.

إنّ ملامح الطرق المختلفة، ومزاياها ومساوئها وثيقة الصلة بالموضوع.

الامتصاص من السبيل المعدي المعوي

ABSORPTION FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT

تُعَد *الأمعاء الدقيقة* المقر الرئيسي لامتصاص المغذيات nutrients وهي أيضاً مكان دخول معظم الأدوية المعطاة فموياً إلى الجسم. ولهذا الجزء من المعى مساهمتان هامتان، هما مساحة السطح الهائلة وسببها الزغابات villi المعوية، والظهارة epithelium التــي يرتشح السائل من خلالها بسرعة استجابةً للفروق التناضحية osmotic التــي تحدث بوجود الطعام. يتبعه إتاحة هامة للدواء على مخاطية mucosa الأمعاء الدقيقة، ويمكن للحركة الهضمية المضطربة إنقاص الامتصاص، أي عند إبطاء التفريغ المعدي للطعام، أو تسريع العبور المعوي بعدوى المعى gut infection. ويستطيع القولون امتصاص الأدوية وربما تعتمد كثير من مستحضرات الإطلاق المديد sustained release formulations على الامتصاص في القولون.

يتأثّر امتصاص الأدوية القابلة للتأيّن من *المخاطية الشدقيّة buccal mucosa* بالباهاء pH الشائعة لها بين 6.2 – 7.2. تعد الأدوية الذوابة في الشحوم فعّالة وسريعة بوساطة هذه الطرق لكَوْن الجريان الدموي خلال المخاطية غزيراً فيُعَدّ الدخول إلى الدوران المجموعي مباشراً، ومُتجَنِّباً فرصة إزالة الفعالية (ما قبل المجموعية presystemic) بالمرور الأوّل في الكبد (راجع ما سيأتــي). لا تقوم المعدة بدور رئيسي في امتصاص الأدوية، ولا حتــى الحمضية acidic منها أي اللاامتأيّنة والذوّابة في الشحم في الباهاء pH المعدية، لأن مساحة سطحها أصغر بكثير من مساحة الأمعاء الدقيقة ويُعَدّ التفريغ المعدي سريعاً (العمر النصفي 30 دقيقة).

الدوران المعوي الكبدي

ENTEROHEPATIC CIRCULATION

يُوَضِّح هذا النظام عبر الأملاح الصفراوية bile salts، المحفوظَة بالدوران خلال الكبد والأمعاء والدم البابــي portal قرابة ثمانــي مرات في اليوم. يَقترن conjugate عدد من الأدوية مع حمض الغلوكورونيك في الكبد ويطَّرَح في الصفراء. تُعَدّ هذه الغلوكورونيدات glucuronides قطبية

polar جداً (متأيّنة ionised) حتـى يمكن إعادة امتصاصها reabs-orbed؛ لهذا تبقى في المعى gut، وتُحَلْمَهُ hydrolysed بوساطة الإنزيمات والجراثيم المعوية، مطلقةً الدواء الأم، الذي يعاد امتصاصه ثم يقترن في الكبد. يبدو أن عودة الدورة المعوية الكبدية تساعد في مساندة التركيز البلازمي ومنه تأثير السولينداك sulindac، ورباعي نترات خماسي الايريثريتول pentaerythritol tetranitrate والإيثينيل إيسترادبول -ethinyl ocstradiol (في العديد من مانعات الحمل الفموية oral contraceptives).

التوافر المجموعي والتوافر البيولوجي
SYSTEMIC AVAILABILITY AND BIOAVILABILITY

عند حقن الدواء وريدياً يدخل إلى الدوران المجموعي ثم يكسَب الإتاحة ضمن النسج والمُستَقْبِلات receptors، أي يتوافر 100% ليمارس تأثيره العلاجي. وعندما تُبلَع الكمية نفسها من الدواء، لا يتلوها وصول المقدار الكامل إلى الدم البابـي أولاً ومن ثمّ إلى الدوران المجموعي، أي قد يُعَدّ توافره للتأثير العلاجي عن طريق الدوران المجموعي أقل من 100%. قد لا تُنجَز الاستجابة المتوقعة من الدواء ما لم يُؤخذ في الحسبان التوافر في الدوران المجموعي. وكاتجاه محدَّد تُطَبَّق اعتبارات التوافر المنقوص عندما يُعطى أي دواء يقصد منه التأثير المجموعي، عبر أي طريق غير الطريق الوريدي، وهذه المسألة هامة في الممارسة للإعطاء المعوي enteral ويُحسَب مدى التوافر المجموعي الاعتيادي بوساطة علاقته بالمنطقة تحت منحنـى التركيز البلازمي الزمن area under the plasma cocentration curve (AUC) بَعْدَ الجرعة الفموية المفردة إلى تلك الحاصلة بعد الإعطاء الوريدي للمقدار نفسه (الطريق الذي يُعَدّ به التوافر المجموعي للدواء 100%). وهكذا يمكن مقارنة المستحضرات الصيدلانية المختلفة للدواء نفسه. ويعتقد أن تكون العوامل المؤثرة على التوافر المجموعي ضمن ثلاث طرق رئيسية:

العوامل الصيدلانية[8] Pharmaceutical factors يُشار إلى مقدار الدواء المُحَرَّر من الشكل الصيدلانـي الجُرَعي (إذ يُعَدَ متوافراً للامتصاص) بتوافره *البيولوجي bioavailability*. وهذا يعتمد جداً على تركيبته الصيدلانية. فبالنسبة للأقراص، مثلاً، يمكن لحجم الجُسيم particle (المساحة السطحية المعرَّضة للمحلول)، والمواد المُخَفِّفة، وحجم القرص والضغط المستعمل في ماكنة الأقراص أن تؤثّر عل التفتّت disintegration والذَوبان dissolution من ثمّ على التوافر البيولوجي للدواء.

يُتَوَقَّع من المُصَنِّعين إنتاج مستحضر لا يتغير توافره البيولوجي وهكذا يُطلَق المقدار نفسه من الدواء بالسرعة نفسها من أي تشغيله أو وجبة batch صناعية أو من أي اسم تجاري brand يتناوله المريض. حدثت فروقات جوهرية في التوافر البيولوجي لأقراص الديجوكسين لدى مُصَنِّع واحد عندما بُدِّلَت تقنية صنع الأقراص وماكنتها، ولوحظ أيضاً أن الأقراص التـي تحتوي المقدار نفسه من الديجوكسين ولكن مع شركات مختلفة، أنها تُنتج تراكيز بلازمية مختلفة وتأثيرات مختلفة بالنتيجة، أي غابَ *التكافؤ البيولوجي bioequvalence* وغاب *التكافؤ العلاجي therapeutic equivalence*. يميل الأطباء إلى تجاهل المستحضر الصيدلانـي كعامل في الاستجابات المتفاوتة أو غير المتوقّعة لأنهم لا يعرفونها ويشعرون بأنهم مخوَّلون لأن يثقوا بالمُصَنِّعين المحترمين وبالسلطات التنظيمية الرسمية في تأكيد جاهزية المستحضرات

---

[8] بعض تعاريف أشكال الجرعة – المعوية: القرص tablet: شكل صلب للجرعة يُضغَط في الدواء أو يُقولَب مع مواد حاملة فارماكولوجياً (سواغات excipients)؛ وتتضمَّن أشكالها المختلفة أقراص الإطلاق المديد sustained-release tablets والأقراص المَطْلِيّة (المُلَبَّسَة coated tablets. الكبسولة Capsule: يُوَفَّر الدواء في قشرة أو حاوية هلامية gelatin. المزيج Mixture: مستحضر سائل للدواء للإعطاء الفموي. التحميلة Suppository: شكل – جرعة صلبة، مُكوَّنة من أجل الغَرْز inserting في المستقيم rectum (أو المهبل vagina، وقد تدعى عندئذ بالفرزَجَة pessary)؛ يمكن تصميمها للذوبان أو قد تنصهر في درجة حرارة الجسم (يوجد مشكلة في تخزينها بهذه الحالة في دول تتعدى درجة حرارتها البيئية 37 م°)، قد يكون السواغ vehicle الذي يُحمَل فيه الدواء دهناً fat، أو غليسيرول مع هلام gelatin، أو ماكروغولات macrogols (نواتج تكثُّف متعدِّد polycondensation لأكسيد الإيثيلين ethylene oxide) مع هلام. الشراب syrup: يُوَفَّر الدواء في محلول سكَّري مُرَكَّز (فركتوز أو غيره). اللّعوق Linctus: مستحضر سائل لزج، للسعال عادةً.

التـــي يعوّل عليها. تشير الشركات الصيدلانية الجيدة على نحو معقول إلى أنها تبذل جهوداً لجعل مستحضراتها معوَّلة على نحو متناسق، خشيةً من فقدان سمعتها الحسنة. يُعَدّ هذا الشأن في غاية الأهمية عندما يتوجَّب تقدير الجرعة dosage بدقة (مضادات التخثر anticoagulants، ومضادات السكري antidiabetics، والستيرويدات الكظرية adrenal steroids). ويشير الأمر التالي من قبل Lauder Brunton عام 1897 إلى أن ظاهرة التوافر البيولوجي المتغاير ليست بجديدة.

حدثت حالة مؤسفة جداً قبل زمن قليل مع طبيب كان قد وصف الأكونيتين aconitine لمريض وزادَ الجرعة تدريجياً. واعتقد بتأكده تماماً من معرفة ما كان يفعله. نَفَذَت مدخرات الصيدلي من الأكونيتين، فتدبَّر الطبيب بعضاً من الأكونيتين الجديد من مُصنِّع آخَر. مَمّا جَعَلَه أقوى من الأول بمَرات كثيرة، فبات المريض مُعْتلاً جداً لسوء الحظ. قال الطبيب، "لا يمكن أن يكون الدواء هو السبب"، ولإظهار صحّة ذلك، شرب الطبيب نفسه الجرعة فمات بالنتيجة. هكذا يتوجب عليكم تذَكُّر الفرق في المستحضرات المختلفة للأكونيتين[9].

أي، كان توافرهما البيولوجي مختلفاً ففقدنا التكافؤ العلاجي.

العوامل البيولوجية Biological factors تتضمن العوامل البيولوجية المتعلقة بالمعى gut تخرّب الدواء بالحمض المعدي، مثل البنـــزيل البنسلين benzylpenicillin، والامتصاص المُختَلّ بسبب النقل المعوي السريع والهام لجميع الأدوية الممتصة ببطء. وقد ترتبط الأدوية بمكونات الطعام مثل ارتباط التراسيكلينات بالكالسيوم (في الحليب milk)، وبالحديد iron، أو بالأدوية الأخرى (مثل، ارتباط الأدوية الحمضية بالكوليستيرامين cholestyramine) ويُعَد المعقد الناتج لا ممتصاً.

الإزالة ما قبل المجموعية (المرور الأول) Presystemic (first-pass) elimination. تظهر بعض الأدوية في الدوران المجموعي systemic بتراكيز منخفضة على الرغم من حقيقة دخولها السريع إلى الخلايا المعوية. ويستند السبب إلى مدى الاستقلاب المُعتَبَر لمثل هذه الأدوية أثناء المرور المُفْرَد لها من خلال جدار المعى gut والكبد (على نحو رئيسي). ويعد هذا ملمحاً هاماً لطريق الفم، وقد يصل مقدار قليل يتراوح ما بين 10 – 20% من الدواء الأم إلى الدوران المجموعي دون تبدّل unchanged. وعلى النقيض من هذا، يتوافر 100% من الدواء مجموعياً عندما يُعطى داخل الوريد. ويتعرَّض المريض إلى تراكيز أعلى، ولكن مع تأثير أكثر مما يمكن تكهّنه. وعندما يُنتِج الدواء مستقلبات فعّالة، فقد لا تكون الفروق بالجرعات على قدر ما يتوقّع بالاعتماد على فروق التركيز البلازمي للدواء الأمّ بعدَ الإعطاء الوريدي أو الفموي. وبعد وجود الدواء في الدوران المجموعي، يخضَع حوالي 20% منه إلى عمليات الاستقلاب الكبدي في كل دورة بغضِّ النظر عن طريق الإعطاء المستعمل، ويعادل هذا نسبة النتاج القلبـــي cardiac output التـــي تمرّ في الكبد.

وعلى قدر درجة فروق الإزالة (الإطراح elimination) قبل المجموعية بين الأدوية وبين الأفراد، تُضاف ظاهرة الإزالة بالمرور الأول إلى اختلاف variation التراكيز البلازمية المجموعية، ولاسيمّا في الاستجابة البدئية للأدوية الخاضعة لهذه العملية الحرائكية. ويمكن إنقاص الإزالة قبل المجموعية وزيادة التوافر البيولوجي بتناول جرعة مفرطة overdose من الدواء؛ وهذا قد يفسّر البدء onset السريع لسمّيّة الأدوية المضادة للذهان antipsychotic drugs، التـــي يخضع الكثير منها للإزالة بالمرور الأوَّل.

تتضمَّن الأدوية ذات **الإزالة الهامة قبل المجموعية ما يلي:**

المسكنات *Analgesics*	محصرات المُستَقبِلة الأدرينية *Adrenoceptor blockers*	غير ذلك
ديكستروبروبوكسيفين dextropropoxy phene	لابيتالول labetalol	كلوميثيازول clomethiazole
مورفين morphine	بروبرانولول propranolol	كلوربرومازين chlorpromazine
بنتازوسين pentazocine	ميتوبرولول metoprolol	ثنائي نترات الايزوسوربيد isosorbid dinitrate
بيثيدين pethidine	أوكسبرينولول oxprenolol	نورتريبتيلين nortriptyline

[9] توفي الطبيب باضطراب نظم قلبـــي و/ أو خمود مخي cerebral depression. يُعَدّ الأكونيتين قلوانياً نباتياً ولا مكان له في الطب.

تُنقَص الإزالة بالمرور الأول ويُزاد التوافر المجموعي في تشمع الكبد الوخيم sever hepatic cirrhosis المصحوب باختلال وظيفة الخلية الكبدية ونشوء قنوات محوِّلة chunting للدم إلى الدوران المجموعي من دون المرور من خلال الكبد. ينتج عن هذه التبدّلات زيادة الأرجحية في استجابة مبالغ بها تجاه الجرعات الطبيعية من الأدوية ذات التصفية clearance الكبدية المرتفعة، وسمّية صريحة أحياناً.

وتعمل الأدوية التـــي تُبدي ظاهرة المرور الأول الكبدي هذا الأمر وذلك بسبب سرعة استقلابها به. لهذا يُعَدّ معدّل إيتاء الدواء إلى الكبد، أي جريان الدم، المحدِّد الرئيسي لاستقلابه. يُستقلَب الكثير من الأدوية الأخرى بصورة كاملة في الكبد ولكن بمعدّل أبطأ ولذا لا يُعَدّ الفقدان بسبب المرور الأول في الكبد هاماً. لا تحتاج الجرعة المحقونة من هذه الأدوية للإنقاص في حساب الإزالة قبل المجموعية وتتضمن مثل هذه الأدوية الديازيبام diazepam، والفنيتوين phenytoin، والثيوفيللين theophylline، والوافارين warfarin.

مزايا الإعطاء المعوي ومساوئه
DVANTAGES ANA DISADVANTAGES OF ENTERAL ADMINISTRATION

من خلال البَلْع By swallowing

تُعَدّ مزايا **التأثير المجموعي For systemic effect** *ملائمة* ومقبولة.

إن *المساوئ* هي أرجحية تأجيل الامتصاص، وإنقاصه أو حتـــى تحسينه بعد الطعام أو إبطائه أو جعله لا منظّم irregular بعدَ الأدوية التـــي تثبط حركية المعى gut (مضادات الموسكارين antimuscarinic، والأفيون opioid). وتُعَدّ الفروق في الإزالة قبل المجموعية سبباً في اختلاف تأثير الدواء بين المرضى. لا تُمتَصّ بعض الأدوية (جنتاميسين) ويتحطّم بعضها في المعى (الأنسولين، أوكسيتوسين oxytocin، وبعض البنسيلينات). يمكن للأقراص المأخوذة مع كمية قليلة جداً من السائل وفي وضع الاستلقاء أن تستقرّ في المريء oesophagus ويتأجّل امتصاصها[10] وقد تسبب التقرّح ulceration (أقراص كلوريد البوتاسيوم ذات الاطلاق المديد sustained - release وكذلك أقراص الدوكسي سيكلين doxycycline)، ولاسيمّا عند المسنين الواهنين feeble elderly والمصابين بتضخم أذين أيسر enlarged left atrium يرتطِم بالمريء)[11].

مزايا **التأثير في المعى For effect in the gut** هي وَضْع الدواء عند مَقَرّ فعله (النيوميسين، وطاردات الديدان anthe-lminthics)، ويمكن أن يكون التركيز الموضعي للأدوية اللاممتصَّة أعلى من التركيز المأمون في الدم.

أمّا *المساوئ* فهي احتمال تَفاوُت توزع الدواء، وإصابة كامل ثخانة الجدار المعوي في بعض أمراض المعى gut (الزحار العصوي bavillary dysentery الوخيم، والتيفية typhoid) وقد تحتاج إلى تركيز دموي فعّال (وتراكيز لُمَعية luminal أيضاً).

الطريق تحت اللسان أو الطريق الشدقي للتأثير المجموعي
Sublingual or buccal for systemic effect

المزايا هي الحصول على تأثير سريع، مثل إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate كبخّاخ ضبوبـــي aerosol spray، أو كأقراص تحت اللسان التـــي يمكن مضغها لإعطاء مساحة سطحية أكبر للمحلول. وإن لفظ القرص خارج الفم يُنهي التأثير.

أمّا *المساوئ* فهي عدم الملائَمة للاستعمال المتكرر وتهييج irritation الغشاء المخاطي والإلعاب salivation الزائد المُعَزِّز للابتلاع swallowing، مِمّا يَنْقص المزايا بالإزالة قبل المجموعية عن طريق جانبـــي.

---

[10] تبيّن فشَل امرأة في الاستجابة للمداواة المضادة لفرط ضغط الدم عندما شوهِدَت تُشرَق choke أثناء شربها. وبيّن الاستقصاء وجود جيب بلعومي pharyngeal pouch مملوء بالأقراص tablets والمحافِظ capsules. وتَيَسَّرَ ضَبْط ضغطها الدموي على إثْر نـــزع ذلك الجيب. Birch D J, Dehn T C B 1993 Britich Medical Journal 306: 1012.

[11] ينبغي تناول الأشكال الصيدلانية الجُرعية الصلبة الكلاسيكية بوضعية الوقوف متبوعةً بتناول 150 مل من الماء (كوب شاي)؛ يَضْعُفْ مرور الدواء حتـــى برضعية الجلوس (الضغط داخل البطن أعلى). ينبغي على الأقلّ إخبار المرضى الجلوس وتناول 3 أو 4 أضعاف سعة الفم من الماء (سعة الفم mouthful = 30 مل) أو كوب مملوء cup ful بالماء. إذ لا يعرف بعض المرضى أنّ عليهم تناول الماء أصلاً.

الإعطاء المستقيمي Rectal administration

للتأثير المجموعي For systemic effect (تحاميل أو محاليل).

تملك مخاطية المستقيم إمداداً غنياً بالدم واللمف lymph، وتُعَدّ متطلبات الجرعة عموماً كمتطلبات الاستعمال الفموي نفسه أو أكثر قليلاً. تدخل الأدوية إلى الجهاز البابـي portal على نحو رئيسي، ولكن يمكن للأدوية الخاضعة للإزالة الكبدية بالمرور الأول التهرّب من ذلك عندما تُمتَصّ من المستقيم الأسفَل الذي يَنـزح مباشرةً إلى الدوران المجموعي. وهكذا تعتمد درجة الإزالة قبل المجموعية على التوزُّع ضمن المستقيم ولا يمكن التكهّن بأسلوبه.

تكون *مزايا* الإعطاء المستقيمي بإمكانية إعطاء الدواء المُهيِّج irritant للمعدة بوساطة تحميلة suppository (الأمينوفيللين، والاندوميثاسين)؛ ويُعَد الطريق مناسباً في القيء vomiting، وداء الحركة motion sickness، والشقيقة migraine أو عند عدم تمكّن المريض من البَلعْ swallow أو عند فقْدان التعاون (التركين sedation عند الأطفال).

إنّ *مساوئ* الإعطاء المستقيمي نفسيّة إذ يرتبك المريض من هذا الطريق أو قد يحبه كثيراً جداً وقد يحدث التهاب مستقيمي مع الاستعمال المتكرِّر ولا يمكن التعويل على الامتصاص، ولاسيّما مع امتلاء المستقيم بالبراز.

للتأثير الموضعي For local effect، مثلاً: يعد استعمال الإعطاء المستقيمي واضحاً في التهاب المستقيم proctitis أو التهاب القولون colitis.

أظهر المَسْح survey في المملكة المتحدة أن نسبة "جوهرية" من المرضى لم تنـزع الغلاف قبل إدخال التحميلة.

المزايا والمساوئ في الإعطاء حقناً
ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF PARENTERAL ADMINISTRATION

(للتأثير المجموعي والموضعي)

داخل الوريد (البلعة أو التسريب)
Intravenous (bolus or infusion)

تحقن البُلْعَة الوريدية i.v.bolus، أي، الحقنة السريعة، التـي تَعْبر إلى الدوران حيث تُخفّف بالتدريج؛ وتُؤتـى بصورة رئيسية إلى الأعضاء ذات جريان الدم العالي (الدماغ، الكبد، القلب، الرئة، الكليتان).

تكمن *المزايا* في الإعطاء داخل الوريد بالتأثير السريع والتركيز الدموي الذي يمكن التكهن به بقوة ويسمح طريق الوريد بالتعديل السريع للجرعة، وقد يوقف الإعطاء العاجل عند حدوث تأثيرات غير مرغوبة أثناء الإعطاء. يناسب هذا الطريق إعطاء الأدوية غير الممتصة من المعى أو المهيِّجة جداً (العوامل المضادة للسرطان) عند إعطائها بالطرق الأخرى.

أما *المساوئ* فتكمن في خطر الإعطاء السريع، إذ قد يرتفع التركيز البلازمي بمعدّل تكون معه الآليات الطبيعية للتوزّع والإزالة متسارعة. تؤثر بعض الأدوية أثناء زمن دوران الذراع – اللسان (والدماغ) وهو 13 ± 3 ثوانـي؛ ويبدو أن حقن معظم الأدوية على مدى 4 – 5 أضعاف زمن الدوران يكفي لتجنب التراكيز البلازمية الزائدة. ينجم الخُثار thrombosis الوريدي الموضعي. الذي يكون التسريب المُطَوَّل مسوؤلاً عنه ومع جُرْعات البُلعَة للمستحضرات المُخَرِّشة، ومثال ذلك، الديازيبام diazepam، أو مكوّنات الجسيمات المجهرية microparticulate لسوائل التسريب، ولا سيمّا عند استعمال الأوردة الصغيرة. كما تُعَد عدوى infection القثطار داخل الوريد والخثرات الصغيرة على ذروته اختطاراً أثناء التسريبات المطوَّلَة.

الحقن العضلي Intramuscular injection

إنّ الجريان الدموي في عضلات الذراع العلوية أكبر منه في الكتلة الأَلَويَّة gluteal والفخذ thigh، ويزداد مع التمرين الفيزيائي. (عادةً لا تكون هذه التأثيرات مهمّةً، ومع ذلك فقد نشأ اضطراب خارج هرمي extrapyramidal disorder لدى أحد لاعبـي كرة القدم قرب نهاية الشوط بعد إعطائه حقنة عضلية من فينوثيازين المديد الإطلاق sustained-release phenothiazine، والسبب المفترض هو امتصاص الدواء السريع).

إنّ المعوليّة reliable إحدى *مزايا* هذا الطريق ويعد مناسباً لإعطاء الأدوية المهيّجة irritant، ويمكن استخدام مستحضرات

المدّخَر depot (مضادات الذهان، ومانعات الحمل الهرمونية) بفواصل شهرية أو أطوَل. إنَّ الامتصاص مع الحقن العضلي أسرع من الامتصاص بعد الحقن تحت الجلد بكثير (تُمتَصّ المستحضرات الذوّابة في خلال 10 – 30 دقيقة).

أما *مساوئ* هذه الطريق فهي عدم قابلية الإعطاء الذاتـــي، وقد يكون مؤلماً، ولا يمكن نزع المستحضر المدّخر depot formulation إذا ما حدثت تأثيرات ضائرة.

الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection

تكمن *مزايا* هذا الطريق في معوليته وقابليته للإعطاء الذاتـــي.

أما *مساوئه* فهي الامتصاص الضعيف عند وجود الفشل أو القصور الدورانـــي المحيطي. ويمكن أن يسبب إعادة الحقن في مقر واحد ضموراً شحمياً lipoatrophy، مُسبِّباً امتصاصاً مضطرباً (أنظر الأنسولين).

من خلال الإستنشاق By inhalation

على شكل غاز As an gas، ومثال ذلك، المبنّجات أو المخدرات الطيارة volatile anaesthetics.

كضبوب As a aerosol، ومثال ذلك، موسعات القصبات الناهضة للمُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا β. تُعَد الضبوبات جسيمات مُعَلَّقَة في غاز، وهي صغيرة بما يكفي لبقائها في المعلّق suspension مدةً طويلة بدلاً من تثفّلها السريع بتأثير الجاذبية؛ قد تكون الجسيمات سائلة (ضباب) أو صلبة (دُخان).

كمسحوق As a powder، ومثال ذلك، كروموغليكات الصوديوم sodium cromoglicate. ويُعَد حجم الجسم وسرعة الجريان هامان. تُحشَر معظم الجسيمات ذات القطر الأعلى من 5 مِكرومِتر في المناطق التنفسيّة العلوية؛ وتصل الجسيمات التـــي يقارب قطرها 2 مِكرومِتر إلى القصيبات bronchioles النهائية؛ وتُزفَر النسبة الكبيرة من الجسيمات الأقل من مكرومتر. تتناقص سرعة جريان الهواء بدرجة لا بأس بها مع ازدياد تفرّع القصبات، مما يعزِّز ترسب الدواء محيطياً.

تكمن *مزايا* الاستنشاق في القدرة على التناول السريع للأدوية الغازية أو إزالتها، معطيةً تضبطاً دقيقاً مما يكسب هذا الطريق سمَة الاستعمال في التبنيج أو التخدير العام general anaesthesia منذ أيامه الأولى. يُعَد الاعطاء الذاتـــي عملياً. وتُوَفِّر الضبوبات aerosols والمساحيق powder تركيزاً موضعياً عالياً من أجل الفعل على القصبات bronchi، وتصغير التأثيرات المجموعية إلى حدّها الأدنـــى.

أمّا *مساوئ* الاستنشاق فتكمن في الحاجة لأداة خصوصية (يجد بعض المرضى الضبوبات المضغوطة صعبة الاستعمال على الوجه الأفضَل)، وقد يسبب الدواء التهيُّج للمريض الواعي. وقد تسبب القصبات المسدودة (سِدادات مخاطية في الربو) فشلاً علاجياً.

التطبيق الموضعي Topical application

للاستعمال الموضعي، ومثال ذلك، الجلد، والعين، والرئة، والقناة الشرجية، والمستقيم، والمهبل vagina.

تكون *المزايا* بتوفير تركيز موضعي مرتفع دون تأثير مجموعي (عادةً[12]).

أما *المساوئ* فهي إمكانية حدوث الامتصاص، ولا سيمّا بوجود تمّتك نسيجي بحيث ينتج تأثير مجموعي، ومثال ذلك، الستيرويدات الكُظرية والنيوميسين على الجلد، والأتروبين على العين. وقد يسبب الإعطاء العينـــي ocular لمحصرات المُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا β تأثيرات مجموعيه (تُحوِّل عن أي إزالة بالمرور الأوَّل) وتُعَد مثل هذه القطرات العينية مضادة استطباب لمرضى الربو أو المرض الرئوي المزمن[13]. وثمة أدبيات

[12] حكاية تحذيرية: بُلِّغ عن إصابة رجل كبير عمره 70 عاماً بتضخُّم ثدي أيسر فخضَع لاستئصال الثدي mastectomy؛ وبيَّن الفحص الهيستولوجي وجود التثدّي الحميد *benign gynaecomastia*. وبعد عشرة أشهر تضخَّم الثدي الأيمن. وكانت اختبارات الوظيفة الصمّاوية endocrine طبيعية لكن المريض نفسه تأثَّر بحقيقة أن زوجته كانت تستخدم كريماً مهبلياً (يحتوي 0.01% دينسيترول dinestrol) مبدئياً من أجل التهاب المهبل الضموري atrophic vaginitis ولكنه استعمل مؤخراً لتسهيل الاتصال الجنسي مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعياً. وقد أُنهِي التعرض لهذا الكريم بعد افتراض أن الامتصاص القضيبـــي penile للايستروجين كان مسؤولاً عن هذا الاضطراب في الثدي. ومن ثم زال تثدي الرجل gynaecomastia في الثدي المتبقي Di Raimondo C V et al 1980 New English Journal of Medicine 302: 1089

[13] يمكن لقطرتين من محلول التيمولول 0.5%، قطرة لكل عين، أن تعادل 10

مكثفة عن هذا الموضوع تتصف بتعابير مثيرة للذهول من إمكانية حدوث التأثيرات الخطيرة، وحتـــى المميتة.

من أجل التأثير المجموعي For systemic effect تُطلق نُظم الإيتاء بطريق الأدمة Transdermal delivery systemes (TDS) الدواء خلال غشاء مُضبِّط المعدّل rate-controlling membrane إلى الجلد ومن ثم إلى الدوران المجموعي. وكثيراً ما يتجنَّب تموجات التركيز البلازمي المترابط مع طرق إعطاء الدواء الأخرى، التـــي تحدث مع الإزالة بالمرور الأول في الكبد. يمكن إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل Glyceryl trinitrate والمعالجة التالية للإياس إعاضة الهرمون postmen-opausal hormone replacement therapy بهذا الطريق على شكل لزقة لاصقة sticking plaster على الجلد[14] أو كمرهم (ثلاثي نترات الغليسيريل). وقد يُستعمَل بخاخ أنفي يحتوي السوماتريبتان sumatriptan لعلاج الشقيقة migraine.

التوزّع Distribution

يجب أن يؤخَذ الدواء في الدم وفي أحياز compartments الجسم الأخرى عندما يُطلَب أن يعمل الدواء خلال الجسم أو يَصِلْ إلى عضو غير متاح بالإعطاء الموضعي. تتوزّع معظم الأدوية على نحو واسع، فيذوب جزء منها في ماء الجسم، ويرتبط جزء آخر مع بروتينات البلازما وآخر مع النُّسج. وكثيراً ما يكون التوزع متفاوتاً لأدوية قد ترتبط انتقائياً مع بروتينات البلازما أو النسج أو تتوضَّع ضمن أعضاء مخصوصة. ويؤثر مقرّ توضُع الدواء على تأثيره بوضوح، ومثال ذلك، كون الدواء يعبر الحائل الدموي الدماغي ليدخل الدماغ؛ ويؤثر كذلك المدى وقوة تأثير الارتباط بالبروتين أو النسيج (الدواء المخزون) على الزمن الذي يستغرقه الدواء في الجسم ومدة تأثيره بالنتيجة.

يُناقَش الآن توزّع الدواء، وتقدير كميته وتطبيقاته السـريرية.

حجم التوزع DISTRIBUTION VOLUME

حجم توزّع الدواء هو الحجم الذي يبدو أن الدواء يتوزع فيه (أو يتطلّبه) إذا كان التركيز خلال الجسم معادلاً للتركيز في البلازما، أي، كما لو كان الجسم حيّزاً مفرداً.

إنّ طِراز التوزّع من البلازما إلى سوائل الجسم الأخرى والنسج مُميزٌ لكل دواء يدخل الدوران، وهو مختلف بين الأدوية. وتتطلّب المعلومات الدقيقة عن تركيز الدواء الواصل إلى النسج والسوائل المختلفة عيّنات خزعية biopsy، وعادة ما لا يتوفر ذلك للبشر لأسباب مفهومة (مع أن التصوير المقطعي tomography ذا الإصدار الموجب يُعَدّ سبّاقاً في الحصول على معلومات مشابهة[15]). وما يمكن اعتيانه سريعاً في البشر هو بلازما الدم، ويعطى تركيز الدواء فيها حساباً عن الجرعة، ويعد قياساً عن مَيل الدواء للبقاء في الدوران أو التوزّع من البلازما إلى النسج. فيعَدّ حجم توزع الدواء صغيراً عندما

ميلي غرام عن طريق الفم.

[14] ولكن قد يكون لنُظُم الإيتاء بطريق الأدمة TDS نتيجة غير متوقّعة، فقد تُنتزع اللزقة اللاّصقة من مكانها على نحو غير إرادي، وقد تجد طريقها إلى شخص آخر. ولقد نهض أب مصاب بفرط ضغط الدم صباح أحد الأيام ولاحظ فقدان لصقة الكلونيدين clonidine من على ذراعه العلوي. ولم يجدها فطبّق لصقةً جديدة. وقد قضى طفله في الشهر التاسع، الذي كان قد أُخِذَ إلى سرير والده أثناء الليل لاحتياجه للراحة، يوماً مُهَيّجاً irritable وناقص النشاط، ورفض الطعام، لكنه شرب وتبوَّل أكثر من المعتاد. وقد اكتشفت رقعة الكلونيدين المفقودة على ظهره أثناء تحضيره للحمّام. ولاشك أن هذا حادث عرضي، ولكن الطفل يُسَرّ أيضاً بزخرفة اللصقة، ويعنـــي احتمال التسمم من سوء الاستعمال، أو رمي اللصقات الدوائية أو الجديدة منها (مثال ذلك، الأفيون القوي، المستخدم في الرعاية الملطِّفة) أنه ينبغي حفظ هذه اللصقات الدوائية والتخلص منها بحرص يعادل حرص التعامل مع المستحضرات الفموية (Reed M T et al 1986 New England Journal of Medicine 314:1120).

[15] يُستَبدل النظير المشع isotope المُصدِر للبوزيترون في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيترونـــي positron emission tomography (PET)، ومثال ذلك، الأكسيجين O^{15}، الذي يُستَبدَل بذرة ثابتة دون تعديل السلوك الكيميائي للجزيء. وتعدّ جرعة الإشعاع radiation منخفضة جداً ولكن يمكن تصويرها بالتصوير المقطعي باستعمال مكشافات ومّاضة – مُضَخِّمَة ضوئياً photomultiplier - scintillator detectors. يمكن استعمال تقنية PET لرصد تأثيرات الأدوية على الاستقلاب في الدماغ، ومثال ذلك، أطوار "التشغيل on" و"الانكفاء off" في الباركنسونية ولمة تطبيقات كثيرة أخرى.

يبقى معظمه في البلازما؛ ويعد حجم توزع الدواء كبيراً عندما يوجد في النسج الأخرى على نحو رئيسي.

تعد مثل هذه المعلومات مفيدة سريرياً. ضع بالحسبان فرط جرعة الدواء overdose. حيث تُعَد إزالة الدواء بوساطة الدّيال الدموي haemodialysis جُهداً نافعاً فقط عندما توجد النسبة الكبيرة من حِمل load الجسم الإجمالي في البلازما، ومثال ذلك الساليسيلات salicylate ذات حجم التوزع الصغير؛ لكن الدّيال الدموي لا يُعَد معالجةً مناسبةً لفرط جرعة الدوثييبين dothiepin ذات حجم التوزّع الضخم. وتعد هذه الأمور من العموميات على كل حال، ويجب حساب حجم التوزع بدقة عندما تكون معرفته ذات قيمة عملية.

يعد مبدأ إنجاز حجم التوزع أساسياً باستعمال صباغ dye لإيجاد حجم حاوية مملوءة بالسائل. إنّ تقسيم وزن الصباغ المضاف على تركيز الصباغ بعد إكمال المزج، يعطي حجم توزع الصباغ، وهو حجم الحاوية. ويمكن تعيين حجم توزع الدواء في الجسم على نحو مشابه بعد إعطاء بلعة وريدية مفردة، عبر تقسيم الجرعة المعطاة على التركيز الذي أُنجز في البلازما[16].

نتيجةً لهذا الحساب، قلّما يتطابق حجم التوزّع مع فضاء الجسم الفيزيولوجي مثل الماء خارج الخلوي extracellular أو ماء الجسم الإجمالي، لهذا يُعَد قياساً للحجم الذي يشغله الدواء في الظاهر بمعرفة الجرعة المعطاة والتركيز البلازمي المُنجَز وبافتراض وجود التركيز نفسه في الحجم الكامل. ولذا عادةً ما يُشار له بحجم *التوزع الظاهري* *apparent distribution volume*. وفي الحقيقة، يُعَد حجم التوزع الظاهري المستند إلى التركيز البلازمي المنخفض الناتج عن بعض الأدوية التي ترتبط مع النسج خارج الوعائية بقوة، أضعافاً كثيرة من حجم الجسم الإجمالي.

حجم التوزّع هو حجم السائل الذي يظهر فيه الدواء متوزعاً بتركيز معادل للتركيز في البلازما.

توضّح القائمة في (الجدول 2.7)، مجالاً من حجوم التوزع الظاهرية. وقد طُبِعَت أسماء المواد التي تتوزّع ضمن الفضاءات الفيزيولوجية (واستخدمت للقياس) بحرف مائل italics.

الجدول 2.7: حجم التوزع الظاهري لبعض الأدوية (الأعداد هي الألتار لشخص يزن 70 كيلو غراماً ويزيح displace ما يقارب 70 لتراً)[17].

الدواء	حجم التوزع	الدواء	حجم التوزع
زرقة إيفانس *Evan blue*	3 (حجم البلازما)	أتينولول	77
هيبارين	5	ديازيبام	140
أسبرين	11	بيثيدين pethidine	280
إنولين *inolin*	15 (الماء خارج الخلوي)	ديجوكسين	420
جنتاميسين	18	نورتريبتيلين	1000
فروسيميد frusemide	21	دوثيبين dothiepin	4900
أموكيسيلين	28	كلوروكين	13000
أنتيبيرين *antipyrine*	43 (ماء الجسم الإجمالي).		

يحدث **توزّع إنتقائي Selective distribution** ضمن الجسم بسبب الألفة affinity الخصوصية بين أدوية خصوصية ومكونات الجسم الخصوصية. يرتبط كثير من الأدوية مع البروتينات في البلازما؛ ترتبط الفينوتيازينات phenothiazines ويرتبط الكلوروكين chloroquine مع النُسُج التي تحتوي الميلانين melanin، وتتضمن الشبكية retina، ممّا يوضح

[16] تبرز المشكلة بوضوح في حالة عدم ثبات تركيز البلازما ولكنه يهبط بعد حقن البلعة bolus. وللتعامل مع هذا، نستفيد من حقيقة أن العلاقة بين لوغاريتم تركيز البلازما والزمن بعد الجرعة الوريدية المفردة تكون خطاً مستقيماً. يُمَدَّد خط العلاقة بين لوغاريتم التركيز والزمن رجوعاً إلى الزمن صفر فيعطي تركيز البلازما النظري في لحظة إعطاء الدواء. ويُفترَض أن الدواء يتوزّع على نحو مفاجئ ومُوَحَّد ضمن حيِّز compartment واحد وهو حجم التوزّع. تُميِّز هذه الآلية الأدوية على نحو مفيد وفقاً لمدى بقائها في الدوران أو توزعها خارجاً، على الرغم من أنها آلية زائفة كما يبدو.

[17] يشيع استعمال الألتار Litres لكل كيلو غرام، لكنها تعطي تصوراً أقل حيوية من تطبيق المصطلح "ظاهري "apparent"، مثل الكلوروكين chorquine.

حدوث اعتلال الشبكية retinopathy. وقد تتركز الأدوية أيضاً انتقائياً في نسيج خاصٍّ بسبب آليات النقل المتخصصة، مثل اليود iodine في الدرقية thyroid.

الارتباط مع بروتينات البلازما والنُسُج

PLASMA PROTEIN AND TISSUE BINDING

تجول الكثير من المواد الطبيعية في أنحاء الجسم حرّة free جزئياً في ماء البلازما وترتبط جزئياً مع بروتينات البلازما؛ تتضمن هذه المواد الكورتيزول، والثيروكسين، والحديد iron، والنحاس copper والنواتج الثانوية byproducts للاستقلاب الفيزيولوجي المتوسط في حالة الفشل الكبدي hepatic أو الكلوي renal. وتجول الأدوية أيضاً بحالاتها المرتبطة بالبروتين protein-bound *والحرة free*، وتكمن الأهمية في أن *الجزء الحرّ free fraction* هو الفعّال فارماكولوجياً بينما يُعَدّ المكوِّن *المرتبط بالبروتين* مستودعاً للدواء غير فعال في حالته المرتبطة. وتكون الأجزاء الحرّة والمرتبطة في توازن حيث يُحُل الدواء المتحرِّر من الجزء المرتبط مَحَلّ الدواء الحرّ المُزال من البلازما بوساطة الاستقلاب، والديال dialysis والاطراح excretion.

يُعَدّ الألبومين Albumin البروتين الرابط الرئيسي لكثير من المواد الطبيعية والأدوية. وتملك بنيته المعقدة شحنة سالبة في باهاء pH الدم *وقدرة* قوية، مع *ألفة affinity* منخفضة (ضعيفة) للكثير من الأدوية القاعدية basic، أي يرتبط مع الكثير من الأدوية ولكن سرعان ما تُحَرَّر. يربط مقرّان خصوصيان على جزيء الألبومين الأدوية الحمضية acidic مع ألفة قوية ولكن لهذين المقرّين قدرة منخفضة. وعموماً لا يُحَبَّذ إشباع saturation مقرات الارتباط على بروتينات البلازما في الجرعات المستخدَمة لمعظم الأدوية.

تتضمَّن بروتينات الارتباط الأخرى في الدم البروتين الشحمي lipoprotein والبروتين السكري الحمضي – الألفا α_1-acid glycoprotein، ويحمل كلاهما الأدوية القاعدية مثل الكينيدين، والكلور برومازين، والإيميبرامين imipra-mine. ولمثل هذا الارتباط تطبيقات في رصد الدواء العلاجي وفقاً للتركيز البلازمي. يرتبط التيروكسين والهرمونات الجنسية في البلازما مع غلوبولينات نوعية specific globulins.

قد **يُحَوِّر المرض Disease** ارتباط البروتين بالأدوية إلى مدى له علاقة سريرية كما يُظهر (الجدول 3.7). ففي *الفشل الكلوي المزمن chronic renal failure* يعدُّ نقص ألبومين الدم hypoalbuminaemia واحتباس retention نواتج الاستقلاب التي تتنافس على مقرّات الارتباط، مسؤولان عن نقصان ارتباط البروتين بالأدوية. وتعد الأدوية الحمضية المرتبطة بقوة بالبروتين هي الأكثر تأثُّراً، ومثال ذلك، الفينيتوين phenytoin، ولابُّد من الحرص الخاصّ عند بدء جرعة لمثل هذه الأدوية أو عند تحويرها لدى مرضى الفشل الكلوي (أنظر أيضاً وصف الأدوية في المرض الكلوي).

الجدول 3.7: أمثلة عن ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما وتأثيرات المرض.

الدواء	% غير المرتبط (الحرّ)
وارفارين	1
ديازيبام	2 (6% في مرض الكبد)
فوروسيميد frusemide (furosemide)	2 (6% في المتلازمَة الكُلائية nephrotic syndrome)
تولبوتاميد tolbutamide	2
كلوفيبرات clofibrate	4 (11% في المتلازَمة الكُلائية)
أميتريبتيلين amitriptyline	5
فينيتوين phenytoin	9 (19% في المرض الكلوي renal disease)
ترياميترين triamterene	19 (40% في المرض الكلوي)
تريميثوبريم trimethoprim	30
ثيوفيلين theophylline	35 (71% في مرض الكبد)
مورفين	65
ديجوكسين	75 (82% في المرض الكلوي)
أموكسيسيلين	82
إيثوسكسيميد ethosuximide	100

يؤدي *مرض الكبد المزمن* أيضاً إلى نقص ألبومين الدم وزيادة المواد الداخلية المنشأ endogenous مثل البيليروبين bilirubin الذي يمكنه التنافس على مقرات الارتباط على البروتين. وينبغي استخدام الأدوية الشديدة الارتباط بالبروتين عادةً بحذر خاصّ، والحذر من التركيز الحرّ الزائد للديازيبام diazepam، والتولبوتاميد tobutamide والفينيتوين phenytoin

الذي ثَبَتَ عند مرضى هذه الحالة (أنظر أيضاً وصف الأدوية في مرض الكبد).

ثمّة قائمة بالنسب المئوية للدواء الحرّ، غير المرتبط أي الفعال فارماكولوجياً، في (الجدول 3.7)، لتوضيح مجال التبدّلات من خلال المرض، ونسبة هذه التبدّلات في بعض الحالات المرضية المحدّدة.

قد *تتأثر* الأدوية تأثراً تنافسياً على مقرات ارتباط بروتينات البلازما كما سيأتـــي.

الارتباط مع النسج Tissue binding تتوزع بعض الأدوية توزعاً سريعاً إلى نواحي من الجسم غير البلازما، كما تُظهِر النظرة على (الجدول 2.7)، ويتضمن ذلك كثيراً من الأدوية الذوابة في الشحم، التـــي قد تدخل مخازن الدهن fat، ومثال ذلك، معظم مركبات البنــــزوديازيبين ben-zodiazepines، والفيراباميل verapamil واللِغنوكايين lingo-caine. ويُعرَف القليل عن النسج الأخرى، ومثال ذلك، العَضَل muscle، مقارنةً مع الارتباط ببروتينات البلازما بسبب عدم إمكانية الحصول على عينات نسيجية إلاّ بوساطة الخزعة الباضعة invasive biopsy، ولكن يؤجّل الارتباط الشديد بالنسج الإطراح elimination من الجسم ويُعَلِّل العمر النصفي الطويل للكلوروكين والأميودارون amiodarone. قد تكون الإزاحة displacement من مقرات الارتباط بالنسيج آلية للتأثر الحرائكي.

الاستقلاب Metabolism

يعامل الجسم معظم الأدوية كمواد غريبة (أجنبية بيولوجياً xenobiotics) وتُعَد موضوعاً لآلياته المختلفة في التغلّب على المتطفّلات intruders الكيميائية.

يُعَدّ الاستقلاب مصطلحاً عاماً للاستحالات trans-formations الكيميائية التـــي تحدث ضمن الجسم وتُبدِّل العمليات الاستقلابية الأدوية بطريقين رئيسيين هما:

- إنقاص الذوبانية في الشحم lipid.
- تبديل الفعالية البيولوجية.

انقاص الذوبانية في الشحم
REDUCING LIPID SOLUBILITY

> تميل التفاعلات الاستقلابية إلى جعل جزيء الدواء أكثر ذوباناً في الماء بالتدريج ممّا يُحبِّذ إزالته في البول.

نشأت الإنزيمات المُستَقْبِلة للدواء أثناء التطور evolution لجعل الجسم مستعداً للمواد الذوابة في الشحم كمركبات الهيدروكاربون hydrocarbons، والستيرويدات والقلوانيات alkaloid، المأكولة مع الطعام[18]. وقد تدوم بعض الكيماويات البيئية على نحو غير مُعَيَّن في ترسباتنا الدهنية fat deposits، مثال، الديكوفان (DDT) dicophane، مع عقابيل cones-quences غير معروفة حتـــى الآن.

تبديل الفعالية البيولوجية
ALTERING BIOLOGICAL ACTIVITY

عادةً ما تكون النتيجة النهائية للاستقلاب إبطالاً للفعالية البيولوجية، ولكن قد يكون للخطوات ما بين الفعالية البيولوجية وإبطالها، العقابيل التالية:

1. تحويل المادة *الفعالة* فارماكولوجيا إلى غير *فعالة*: ويطبَّق هذا على معظم الأدوية.
2. تحويل المادة *الفعالة* فارماكولوجيا إلى مادة *فعالة* أخرى: ولهذا أثر في إطالة فعل الدواء.

الدواء الفعال	*المستقلَب الفعال*
أميتريبتيلين amitriptyline	نورتريبتيلين nortriptyline
كوديين codeine	مورفين morphine
كلوروكين chloroquine	هيدروكسي كلوروكين hydroxchloroquine
ديازيبام diazepam	أوكسازيبام oxazepam
سبيرونولاكتون cpironolactone	كانرينون canrenone

3. تحويل المادة العاطلة أو غير *الفعالة inactive* فارماكولوجياً إلى مادة فعّالة، أي، طلائع الأدوية *prodrugs*؛ قد يمنَح التأثير حَسَنَةً أو سيئة. (ولذا تتبع العملية البند الأول السابق).

---

[18] تفقد الأسماك مواداً ذوابة في الشحم من خلال الغلاصم gills. فلا تحتاج لمثل هذه الإنزيمات الاستقلابية الفعّالة وهي لم تحز عليها أصلاً.

المادة غير الفعالة	المُستقلَب (المستقلبات) الفعالة	التعليق
بينوريلات benorilate	حمض الساليسيليك والباراسيتامول	إمكانية نقصان السمية المعديّة
كوليكالسيفيرول cholecalciferol	1- ألفا - هيدروكسي - كوليكالسيفيرول 1-α-hydroxy-cholecalciferol	
سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide	4 - كيتو - سيكلو فوسفاميد 4 - keto - cyclophosphamide	
بيريندوبريل perindopril	بيريندوبريلات *Perindoprilat*	أقل اختطاراً على نقص الضغط بالجرعة الأولى.
ليفودوبا levodopa	دوبامين dopamine	يمكن لليفودوبا وليس الدوبامين عبور الحائل الدموي الدماغي. إمكانية نقصان السمية المعديّة.
سولينداك sulindac	سلفيد السولينداك sulindac sulphide	
سلفاسالازين sulfasalazine	حمض -5- أمينوساليسيليك 5-aminosalicylic acid	
تيرفينادين terfenadine	فيكسوفينادين fexofenadine	تسرع قلب مهدِّد للحياة عندما يُثبَّط الاستقلاب (انظر لاحقاً).
زيدوفودين zidovudine	ثلاثي فسفات الزيدوفودين zidovudine triphosphate	

العمليات الاستقلابية

THE METABOLIC PROCESSES

يُعَد الكبد إلى حد كبير العضو الأهم المُستقْلِب للدواء، رغم مساهمة عدد من النسُج أيضاً، التـي تتضمن الكلية، والمعي gut، والرئة. والجلد. ومن المفيد التفكير باستقلاب الدواء في طورين عريضين.

يُحدث استقلاب **المرحلة الأولى phase 1** تبدّلاً في جزيء الدواء بوساطة الأكسدة oxidation، والاختزال reduction أو الحلمهة hydrolysis وعادةً ما يُدخِل الاستقلابُ فيه مقراً فعالاً كيميائياً. قد يبقى المستقلب الجديد فعالاً بيولوجياً لكنه يمتلك خصائص حرائكية مختلفة، مثل، العمر النصفي القصير.

تُعَدّ الأكسدة أهم مجموعة مفردة هامة من التفاعلات، ولاسيّما التفاعلات الخاضعة لما يدعى إنزيمات الأكسدة (الصغرورية microsomal) *المختلطة الوظيفية mixe-function*، التـي يشير اسمها إلى قدرها على استقلاب ضَرْب واسع من المركبات. ويُعَد بروتين الهيم haem، *السيتوكروم cyto-chrome* P450 الإنزيم الأهَمّ، ويقوم بدورٍ في عملية تربط الأكسجين الجزيئي وتضمينه في جزيء الدواء، لتشكيل مجموعة هيدروكسيل جديدة.

تُجمَع الأشكال الكثيرة من إنزيمات السيتوكروم P450 (المُدعاة بنظائر الإنزيمات[19] isoenzymes) في فصائل families مُرَمَّزَة بالحروف CYP (من السيتوكروم cytochrome P450) متبوعةً بأعداد. وتنتمي غالبية الإنزيمات المعينة بالاستقلاب البشري إلى فصائل CYP1,2 وCYP3. وثمّة تقسيم فرعي ضمن هذه الفصائل مُرَمَّزة بوساطة حرف كبير متبوع بعدَد. وتعد الفصيلة CYP3A الأهم عددياً، وتُكتَنَف في الاستحالة البيولوجية biotransformation لمعظم الأدوية، وفي الحقيقة، تُعبَّر expressed فصيلة CYP3A4 خارج الكبد وقد تكون عاملاً هاماً يوضِّح التوافر الفموي الضئيل لكثيرٍ من الأدوية. ويُعرَف أكثر من 100 دواء كركائز substrates لفصيلة CYP2D6، وأكثر من 60 دواء لفصيلة CYP2C9 وأكثر من 50 لفصيلة CYP2C19[20]. يُحفز نظير إنزيم isoenzyme آخر هو CYP2E1، تفاعلاً مُكْتَنَفاً في استقلاب الكحول، والباراسيتامول، والايستراديول oestradiol والإيثينيل إيستراديول *ethynyloestradiol*.

وقد يوجد من كل هذه ما يعادل 200 نظير إنزيم منفصل للسيتوكروم P450 ويُعلّل هذا عدم حاجتنا إلى امتلاك إنزيمات جديدة لكل دواء موجود أو يُخلّق الآن. يُشفَّر encoded كل إنزيم بوساطة مورث gene منفصل ويؤدي الاختلاف في هذه المورثات إلى فروق بين الأفراد، وأحياناً كثيرة بين المجموعات الإثنية ethnic، إلى فروق قابليه استقلاب الأدوية. ويَرِث inherit الأشخاص المُمَيَّزون بتعدد الأشكال polymorphisms قابليةً منقوصة في استقلاب الأدوية الركيزة substrate وقد تنتج السميّة عندما تتراكم accumulate هذه الأدوية إذا

[19] يُعَدّ نظير الإنزيم isoenzyme واحداً من مجموعة الإنزيمات التـي تُحَفِّز التفاعل نفسه ولكنها تختلف في البنية البروتينية.

[20] Wolf C R, Smith G, Smith R L 2000, Pharma-cogenetics.British Medical Journal 320: 987-990.

اعتمدت إزالة الفعالية inactivation على نظير إنزيم isoenzyme خاصّ.

تُنتِج أكسدة بعض الأدوية في المرحلة الأولى تشكيل *إيبوكسيدات epoxides* قصيرة العمر، تُعَد مستقلبات متفاعلة reactive بقوة. وتعد الإيبوكسيدات هامة لإمكانية ارتباطها على نحو متعذّر العكس irreversibly من خلال روابط تساهمية covalent bonds مع مكونات الخلية؛ ويعد هذا بالواقع أحد الطرق الرئيسية في كون الأدوية سامّة لنسج الجسم. وأما الغلوتاثيون glutathione الذي يعدُّ ببتيداً ثلاثياً tripeptide يتوالَف مع الإيبوكسيدات، ويجعلها غير فعالة، فإن وجوده في الكبد يعدُّ جزءاً من آلية دفاعية هامّة تجاه الضرر الكبدي الناجم عن الهالوثان halothane والباراسيتامول.

يكتنف استقلاب **المرحلة الثانية Phase II** اتحاد الدواء مع أحَدْ الجزيئات القطبية polar (الذوّابة في الماء) الداخلية المنشأ العديدة، التـــي هي نواتج متوسطة للاستقلاب، لِيُشكِّل مركباً متقارناً conjugate ذواباً في الماء سرعان ما يزال عبر الكلية، أو في الصفراء bile إذا تعدّى وزنه الجزيئي 300. يشكل المورفين، والباراسيتامول والساليسيلات متقارنات مع *حمض الغلوكورونيك glucuronic acide* (المشتَقّ من الغلوكوز)؛ وتشكل الستيرويدات الفموية المانعة للحمل مركبات *سلفات sulphates*؛ *ويُؤَستَل acetylated* الأيزونيازيد isoniazid، والفينيلزين phenelzine والدابسون dapsone. ويعد الاقتران مع جزيء أكبر قطبية أيضاً آلية تُزال بوساطتها المواد الطبيعية، مثل البيليروبين bilirubin على شكل غلوكورونيد glucuronide، والإيستروجينات oestrogens كسلفات sulphates؛ يُنهي استقلاب الطور II الفعالية البيولوجية على نحو ثابت تقريباً.

تحريض الإنزيم ENZYME INDUCTION

إن الآليات المتطورة في الجسم منذ ملايين السنين لأجل استقلاب المواد الغريبة تمكنه من مواجهة التحدّيات البيئية الحديثة في تدخين التبغ، والملوثات الهيدروكربونية، ومبيدات الحشرات insecticides والأدوية. وتستجيب منظومات الإنزيمات لدينا لفترات التعرض الزائدة عبر زيادة المقدار والفعالية، أي، أنها *تُحَرَّض induced*؛ ثمّ تنقص إنتاج الإنزيم عندما ينتهي التعرض exposure. فعلى سبيل المثال، إن شرب الكحول الأول بعد فترة انقطاع، يمكن أن يكون له تأثير هام على السلوك. لكن الشراب المتناول نفسه في نهاية أسبوعين بشكل منتظم قد يمر دون ملاحظة لأن نشاط الأنزيم الكبدي للفرد قد ازداد (تحرَّض) وهكذا يستقلب الكحول بسرعة أكبر وله تأثيرات أقل، أي يُكتَسَب *التحمّل tolerance*.

عادة ما يشترك **تحريض المواد inducing substances** ببعض الخصائص الهامة: فهي تميل إلى الذوبان في الشحم؛ وتُعَد من الركائز substrates، ومع ذلك كثيراً ما تكون ثانويةً فقط، ومثال ذلك DDT (dichlorodiphenyl trichloroethane) للإنزيمات التـــي يحرضها وتملك عمراً نصفياً طويلاً عموماً. ويعتمد زمن بدء onset وانتهاء offset التحريض على معدّل تقلّب الإنزيم ولكن التحريض الهام يحدث أثناء أيام قليلة ويزول بعد أسبوعين أو ثلاثة أسابيع من سحب withdrawal المحرِّض.

يلي ذلك إمكانية تعديل قدرة capacity الجسم على استقلاب الأدوية من خلال بعض الأدوية الطبية نفسها ومن خلال مواد أخرى، ولاسيّما عند استخدامها لمدة طويلة؛ تملك هذه الظاهرة مقتضيات واضحة من أجل المعالجة الدوائية. وأظهَرَت أكثر من 200 مادة تحريضها للإنزيمات في الحيوانات لكن قائمة محرضات الإنزيمات في الإنسان أكثر تقييداً.

مواد تسبب تحريض الإنزيم في الإنسان

اللحوم المشوية barbecued meats	ميبروبامات meprobamate
الباربيتورات barbiturates	فينوباربيتال phenobarbital
الكُرنُب المسوّق Brussels sprouts	فينيتوين phenytoin
كاربامازيبين carbamazepine	بريميدون primidone
DDT (ديكوفان dicophane، ومبيدات الحشرات الأخرى)	ريفامبيسين rifampicin
الإيثانول (الاستعمال المزمن)	عشبة القديس جون Saint John's Wort
غلوتيثيميد glutethimide	سَلفينبرازون sulphinpyrazone
غريزيوفولين griseofulvin	تدخين التبغ

يُعد تحريض الإنزيم وثيق الصلة بالمعالجة الدوائية للأسباب

التالية:

- قد تنتج تآثرات دوائية هامة سريرياً، ومثال ذلك، فشل مانعات الحمل الفموية، ونقص تضبيط مضاد التخثر anticoagulant، وفشل المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy.
- قد ينتج المرض. إذ تزيد مضادات الصرع antiepilepsy من تخرُّب الفيتامين D القوتـــي dietary المتشكّل من منشأ داخلي، منتجةً مُستَقْلَباً غير فعال - يمكن في الواقع أن تؤدي حالة عَوَز الفيتامين D إلى تليّن العظام osteomalacia. ويمكن لنقص كالسيوم الدم hypocalcaemia أن يزيد النوبات fits وقد يؤدي الاختلاج convulsion إلى كسر fracture العظام المُزالة التمعدُن demineralised.
- قد يؤدي تحمّل tolerance المعالجة الدوائية إلى معالجة أقل من المثالية ويوفّر التحمّل توضيحاً لهذا مثل الدواء المضاد للصرع.
- ازدياد تغير الاستجابة للأدوية. قد يُعَدّ التحريض الإنزيمي المُحدَث بوساطة الإفراط في شرب الكحول أو التدخين سبباً غير مدرك لفشل الفرد في إنجاز الاستجابة المتوقعة من الجرعة الطبيعية للدواء، ومثال ذلك، الوارفارين، والثيوفيلّين.
- قد تكون السمية الدوائية أكثر حدوثاً. يُعَد المريض أكثر ميلاً لنشوء السمية الكبدية بعد جرعة الباراسيتامول المفرطة بوساطة الإنتاج الزائد للمستقلب السام للكبد hepatotoxic وعندما تُحرَّض إنزيماته بتناوله الريفامبيسين rifampicin. (ويوجد مثل هذا المريض أيضاً مع انخفاض التركيز البلازمي للباراسيتامول على نحو مضلّل بسبب الاستقلاب المُسَرَّع).

تثبيط الإنزيم ENZYME INHIBITION

ربما تكون عقابيل تثبيط استقلاب الدواء أكثر عمقاً من عقابيل تحريض الإنزيم. وتميل تأثيرات تثبيط الإنزيم بوساطة الأدوية أيضاً أن تكون أكثر انتقائية من تأثيرات التحريض. ولذا يقدِّم تثبيط الإنزيم نطاقاً أوسَع في المعالجة (انظر الجدول 4.7).

ويُعَدُّ تثبيط الإنزيم بوساطة الأدوية أيضاً الأساس لعدد من التأثيرات الدوائية drug interactions الهامّة سريرياً.

الإزالة (الاطّراح) Elimination

تُزال الأدوية من الجسم بعد تحولها جزئياً أو كلياً إلى مستقلبات ذوابة في الماء، أو من دون استقلابها في بعض الحالات. ولتجنّب التكرار ينطبق الحساب التالي على الدواء عندما تتداوَل العمليات الحرائكية مع كلٍّ من الدواء ومستقلباته.

الجدول 4.7: بعض الأدوية التـــي تعمل عبر تثبيط الإنزيم.

الدواء	الإنزيم المُثَبَّط	الحالة المُعَالجَة
أسيتازولاميد acetazolamide	الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase	الزَرَق glaucoma
ألوبورينول allopurinol	أكسيداز الزانتين xanthine oxidase	النقرس gout
بنسيرازيد benserazide	نازعة كربوكسيل الدوبا DOPA decarboxylase	داء باركنسون Parkinson's disease
ثنائي السُّلفيرام disulfiram	نازعة هيدروجين الألدهيد aldehyde dehydrogenase	الكحولية alcoholism
إنالابريل enalapril	الإنزيم المحوِّلة للأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme	فرط ضغط الدم hypertension وفشل القلب cardiac failure
موكلوبيميد moclopimide	أكسيداز أحادي الأمين نمط MAOA type A	الاكتئاب depression
مضادات الالتهاب اللاستيرويدية	سيكلو أكسيجيناز	الألم pain الالتهاب inflammation
سيليجيلين selegeline	MAO B type	داء باركنسون

الاطّراح الكلوي RENAL ELIMINATION

تُكتنِف الآليات التالية.

الترشيح الكبيبـــي Glomerular filtration يعتمد معدل دخول الدواء إلى الرشاحة الكبيبية على تركيز الدواء الحر في ماء البلازما وعلى وزنه الجزيئي. حيث تُستَبعَد المواد

ذات الوزن الجزيئي الأكثر من 50000 من الرشاحة الكبيبية في حين تمرّ المواد ذات الوزن الجزيئي الأقل من 10000 (تتضمَّن جميع الأدوية تقريباً)[21] بسهولة خلال ثقوب pores الغشاء الكبيبـــي.

الاطراح النبيبـــي الكلوي Renal tubular excretion تَنقُل خلايا النبيب الكلوي القريب الجزيئات المشحونة جداً من البلازما إلى السائل النبيبـــي. وثمّة نظامان لهذا النقل، أحدهما *للحموض acids*، ومثال ذلك، البنسلين، والبروبنسيد probenecid، والفوروسيميد frusemide، والآخر *للأسس basis*، ومثال ذلك، الأميلوريد amiloride، والأمفيتامين amphetamine.

إعادة الامتصاص النبيبـــي الكلوي Renal tubular reabsorption تحتوي الرشاحة الكبيبة على الدواء بتركيزه الحر نفسه في البلازما، ولكن يُركَّز السائل على نحو متقدّم مع جريانه النازِل في الكليون nephron بحيث ينشأ مدروج gradient للدواء في السائل النبيبـــي أكثر تركيزاً منه في الدم الذي يروي الكليون. ولما كان للظهارة epithelium النُّبَيبيَّة خصائص الغشاء الشحمي، فسيعتمد مدى انتشار diffuse الدواء العائد إلى الدم على ذوبانه الشحمي، أي على الباكاف الحمضية pKa الخاصّة به في حالة الكهرَل electrolyte، وعلى باهاء pH السائل النبيبية. فعندما تزداد قلوية هذا السائل يتأيَّن الدواء الحمضي *acidic* وينقص ذوبانه في الشحم فتتناقص عودة امتصاصه، في حين يصبح الدواء القاعدي *basic* لا متأيناً un-ionised (أي يصبح أكثر ذوباناً في الشحم) فتزداد عودة امتصاصه. يعطي التداول مع باهاء pH البول تعبيراً مفيداً عند إعطاء بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate لقلونة البول في معالجة الجرعة المفرطة overdose من الأسبرين.

الاطّراح الغائطي FAECAL ELIMINATION

عندما يُؤخَذ الدواء بقصد التأثير المجموعي بالفم، فقد تبقى نسبة في الأمعاء bowel وتُطرَح excreted في البراز faeces. وكثيراً ما يكون غرض المعالجة في عدم امتصاص الدواء من المعى gut، ومثال ذلك، النيوميسين neomycin. وقد ينتشر الدواء الموجود في الدم أيضاً على نحو منفعل passively إلى لمعة المعى، اعتماداً على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به وفرق الباهاء pH بين الدم ومحتويات المعى. إنّ فعالية الفحم المنشَّط activated charcoal بوساطة الفم لمعالجة فرط جرعة الدواء، تعتمد جزئياً على امتزازه adsorption لمثل ذاك الدواء المُنتشِر، ومن ثمّ اطّراحه في البراز.

الإطراح الصفراوي Biliary excretion يمتلك الكبد جهازين للنقل الفعّال active transport أحدهما للحموض وآخر للأسس، مشابهين النبيب الكلوي الدانـــي، إضافةً لوجود نظام لنقل الجزيئات غير المتأيّنة، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، في الصفراء bile. تميل الجزيئات الصغيرة لإعادة امتصاصها بوساطة القنيوات الصفراوية bile canaliculi وعادةً ما تُطرَح المركبات ذات الوزن الجزيئي الأكبر من 300 فقط في الصفراء. (انظر أيضاً الدوران المعوي الكبدي).

الاطّراح الرئوي PULMONARY ELIMINATION

تعَدّ الرئتان طريقاً رئيساً لاطّراح المبنّجات أو المخدرات الطيارة volatile anaesthetics (وقبطها uptake). وبخلاف ذلك يعد دورها في اطّراح الدواء تافهاً. على كل حال، يكتسب هذا الطريق أهمية ملحوظة في الطب الشرعي medicolegal حين يُقاس تركيز الإيثانول في الهواء المزفور expired من قِبل سائقي الحافلات المكتَنَفين في حوادث طرق المواصلات (عن طريق مُحَلِّل التنفس breathalyser).

التصفية CLEARANCE

تُقيَّم كمية إزالة الدواء من البلازما بمصطلحات تصفيته. يمتلك المصطلَح المعنـــى نفسه كتصفية الكرياتينين الكلوية المألوفة، وهي قياس إزالة الكرياتينين الداخلي المنشأ endo-genous creatinine من البلازما. يمكن لِقيَم التصفية توفير معلومات مفيدة عن المصير البيولوجي للدواء. وثمّة طرق حرائكية لحساب تصفية الجسم الإجمالية والتصفية الكلوية

[21] تملك معظم الأدوية وزناً جزيئياً أقل من 1000.

renal clearance، وكثيراً ما يؤخَذ الفرق بين هاتين التصفيتين ليمثّل التصفية الكبدية hepatic clearance. إنّ التصفية الكلوية للدواء الذي يُزال بالترشيح بوساطة الكلية فقط، لا يمكنها بوضوح تَعَدّي معدّل الترشيح الكبيبي (124 مل/دقيقة للذكر البالغ، و10 مل/دقيقة للأنثى البالغة). فعندما يمتلك الدواء تصفية كلوية زائدة عن هذا، فيجب أن يكون مُنطرحاً على نحو فعال actively بوساطة النبيبات الكلوية أيضاً، ومثال ذلك، بنزيل البنسلين benzylpenicillin (تصفيته الكلوية 480 مل/دقيقة).

لبن الثدي BREAST MILK

تظهر معظم الأدوية الموجودة في بلازما الأم في لبنها بعد فترة ما، ومع ذلك تُعَدّ هذه المقادير صغيرة بحيث لا يكون فقدان الدواء في اللبن هاماً كآلية للإزالة[22]. وعلى كل حال، قد تُعَدّ هذه المقادير الصغيرة هامة بالنسبة للطفل الرضيع suckling الذي تكون آليات الاستقلاب والإزالة غير ناضجة immature لديه.

لا تملك معظم الأدوية التـــي تتناولها الأم خطراً على الطفل، ولكن توجد الاستثناءات التالية:

الأدوية والإرضاع من الثدي[23]
DRUGS ANDBREAST FEEDING

السبيل الهضمي Alimentary tract. قد يسبب السلفاسالازين sulphasalazine آثاراً ضائرة adverse effects ويبدو الميسالازين mesalazine مُفَضَّلاً عنه.

مضاد الربو Antiasthma. يُزال الثيوفيلين theophylline والدي بروفيلين diprophylline ببطء عند الوليد neonate: راقب الهيوجية irritability أو النوم المضطرب disturebed sleep عند الرضيع infant.

مضاد السرطان Anticancer. غير مأمون unsafe بسبب السمية الموروثة inherent.

مضادات الاكتئاب Antidepressants. تجنّب الدوكسيبين doxepin، فقد يسبب مُسْتَقلَبُهُ خموداً تنفسياً respiratory depression.

مضادات اضطراب النَّظْم Antiarrhythmics (القلبـــي cardiac). يوجَد الأميودارون amiodarone بمقدار مرتفع والديسوبيراميد disopyramide بمقدار متوسط ولكن لم يُبَلَّغ عن التأثيرات في الرضيع بالتقارير.

مضاد الصرع Antiepilepsy. ملاحظة تحذيرية عامة: راقب الرضيع من حيث التهدئة sedation والرضاعة الضئيلة. يوجد البريميدون primidone، والإيثوسكسيميد etho-suximide والفينوباربيتال في اللبن بمقادير مرتفعة؛ أمّا مقادير الفينيتوين phenytoin وفالبروات الصوديوم sodium valproate فهي أقَلّ.

مضادات الالتهاب Anti-inflammatory. يعدُّ الأسبرين (الساليسيلات salicylates) غير مأمون (قد يرابَط مع متلازمة راي Reye's syndrome).

مضادات المكروبات Antimicroboials. يوجد الميترونيدازول metronidazole في اللبن بمقادير متوسطة؛ تجنَّب التعرض المطوَّل له. ينبغي تجنُّب حمض الناليديكسيك nalidixic acid والنيتروفورانتوين nitrofurantoin حيث ينتشر عوَز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات glucose-6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. وتجنَّب الكليندامیسین clindamycin، والدابسون dapsone واللينكوميسين lincomycin والسلفوناميدات sulpona-mides. وأمّا الكلورامفينكول chloramphenicol فهو غير مأمون.

مضادات الذُهان Antipsychosis. يُفَضَّل تجنُّب الفينوتيازينات phenothiazines والبوتيروفينونات butyro-phenones والثيوزانتينات thioxanthenes ما لَمْ تكن الاستطبابات indication مُجْبِرَة: تعد المقادير في اللَّبَن قليلة ولكن توصي الدراسات على الحيوانات بحدوث آثار ضائرة على الجهاز العصبـــي النامي للطفل. ولاسيّما بسبب دخول مقادير متوسطة من السلبيريد sulpiride إلى اللبن. ويُفَضَّل

---

[22] لكن، يُعدّ لبن الثدي طريقاً رئيسياً للإزالة بعد التسمُّم بالزئبق mercury poisoning.

[23] Bennett P N (ed) 1996 Drugs and human lactation. Elsevier, Amsterdam.

تجنّب الليثيوم lithium على الأرجَح.

مزيلات القلق والمهدئات Anxiolytics and sedatives.

تعد مركبات البنـــزوديازيبين benzodiazepines مأمونة عندما تستخدم لفترة وجيزة ولكن الاستخدام المطوّل قد يسبب نيمومة somnolence أو قلة الإرضاع لدى الطفل.

محصرات المُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا Beta-adrenoceptor blockers. قد يحدث نقص سكّر وليدي. يوجد السوتالول sotalol والأتينولول بالمقادير الأكبر من غيرها.

الهرمونات Hormones. تُثبِّط الإستروجينات oestrogens والبروجستيرونات progestogens والأندروجينات androgens الإرضاع lactation بالجرعات المرتفعة. توجد محتويات مانعات الحمل الفموية التـــي تحتوي الاستروجين/ والبرجستيرون بمقادير أقلّ بكثير من أن تسبب الضرر ولكنها قد تثبط الإرضاع lactation إذا لم يكن مُنْجَزاً وجَيّداً.

متنوعات Miscellaneous. يثبط البروموكريبتين bromo-criptine الإرضاع lactation. وقد يسبب الكافيين الهيوجية irritability عند الرضيع بالجرعات العالية.

تقدير الجرعة Drug dosage

يمكن تقدير الجرعة بخمسة أنواع رئيسية:

- **الجرعة الثابتة Fixed dose** يمكن الحصول على التأثير المرغوب المُرْضِي تحت الجرعة السامة (العديد من موسعات الحدقة mydriatics ومدرات البول diuretics والمسكنات analgesics ومانعات الحمل الفموية oral contraceptives ومضادات المِكروبات antimicrobials). ويمكن إعطاء الدواء بدرجة كافية لجعل التفاوتات الإفرادية غير هامة سريرياً.
- **الجرعة المتغيرة Variable dose** *مع إحكامات بسيطة crude adjustments.* تجعَل الإحكامات adjustments الدقيقة الفروق غير المهمة قابلة للمقارنة هنا، وقد يصعب قياس نقطة النهاية العلاجية (الاكتئاب، القلق anxiety)، وقد تتغير الجرعة ببطء فقط (التسمم الدرقي thyroto-xicosis)، أو ببطء جداً بسبب العوامل المَرَضيَّة الفيزيولوجية pathophysiological factors (المسكنات والستيرويدات الكظرية adrenal steroids لتثبيط المرض).
- **الجرعة المتغيرة Variable dose** *مع إحكامات دقيقة fine.* تُوَفِّر الوظيفة الحيوية هنا (ضغط الدم، سكر الدم) التـــي عادةً ما تتغير بسرعة استجابةً لتغييرات الجرعة، والتـــي يمكن قياسها تكراراً وبسهولة وتوفِّر نقطة النهاية. ويجب أن يكون إحكام الجرعة دقيقاً. تقع المعالجة المبيضية للقشرانيات الكظرية Adrenocortical replacement في هذه المجموعة، في حين تقع المعالجة الدوائية بالقشرانيات الكظرية adreno-cortical pharmacotherapy في المجموعة السابقة.
- **الجرعة المتحمَّلَة العُظمى Maximum tolerated dose** تستعمل عندما لا يمكن إنجاز التأثير العلاجي النموذجي بسبب حدوث تأثيرات غير مرغوبة (الأدوية المضادة للسرطان؛ وبعض مضادات المكروبات). وأمّا الطريق الاعتيادي لإيجاد ذلك فهو زيادة حتـــى تبدأ التأثيرات غير المرغوبة بالظهور ومن ثم تُنقَص قليلاً، أو مع رصد التركيز البلازمي.
- **الجرعة المتحَمَّلَة الدُنيا Minimum tolerated dose** لا يُعَدّ هذا المفهوم شائعاً كسابقه، ولكنه يُطَبَّق على المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد القشر كُظْري adrenocortical steroid ضد الحالات الالتهابية والمناعية، ومثال ذلك، في الربو asthma وبعض حالات التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis، عندما تكون الجرعة التـــي توفِّر تفريجاً أعراضياً symptomatic relief، كبيرة بحيث يتعذّر تجنب الآثار الضائرة الخطيرة مع استمرار العلاج لمدة غير محدودة. يجب إقناع المريض بقبول التفريج الناقص للأعراض على أرضية المأمونية safety. ويصعب إنجاز ذلك.

جداول التجريع Dosing schedules

تُعدّ جداول التجريع مخططات بسيطة مهما يَكُن نمطها، والغاية منها إنجاز التأثير المرغوب مع تجنُّب السمية. ويُفترَض في المناقشة التالية أن يتعلق تأثير الدواء بدقة بالتركيز البلازمي الذي يتعلّق بدوره بمقدار الدواء في الجسم بدقّة أيضاً. أما

أغراض نظام التجريع حين يُعَد التأثير المستمر مطلوباً فهي:

To specify an initial dose لتحديد الجرعة البدئية بحيث يحصل التأثير المرغوب سريعاً دون إحداث سمية. وعادةً ما تكون الجرعة القادرة على إبداء تأثير الدواء هي الجرعة نفسها التـــي تحافظ على هذا التأثير. على كل حال، يستغرق الوصول إلى تركيز حالة الثبات في البلازما مع التجريع المتكرّر فترة 5 أعمار نصفية $t^1/_2$ وقد يُعَدّ انقضاء هذا الزمن غير مرغوب. ويمكن إنجاز التأثير الأبكر بإعطاء جرعة بدئية initial dose أكبر من الجرعة الصائنة maintenance dose؛ وتدعى الجرعة البدئية آنئذ *جرعة الشروع* *priming dose* أو *جرعة التحميل* *loading dose*، أي إنّ جرعة الشروع هي الجرعة التـــي تُنجز التأثير العلاجي عند فرد لم يحتوِ جسمه على الدواء مسبقاً.

To specify a maintenance dose لتحديد جُرعة المُداوَمة: مِقداراً وتواتراً. إنّ جرعة المداومة، بالحدس، قد تكون نصف جرعة الشروع/البدئية وبفواصل معادلة لنصف عمرها البلازمي وهو الزمن الذي ينحدر أثناءه التركيز لبلازمي الذي يُنجِز التأثير المرغوب، إلى النصف. كثيراً جداً ما يعتمد هذا الأسلوب على العمر النصفي نفسه سواءً أكان أسلوباً مُرضِياً وعملياً أم لا، كما هو موضّح بالحالات التالية:

1. *العمر النصفي 6-12 ساعة.* في هذه الحالة، يمكن لاستبدال نصف الجرعة البدئية عند فواصل معادلة للعمر النصفي أن يكون حَلاً مُرضياً حقيقةً إذ يعدُّ التجريع dosing كل 6–12 ساعة مقبولاً.

2. *العمر النصفي الأكبر من 24 ساعة.* يَعنـــي التجريع مرة يومياً (يُعَدّ مرغوباً من أجل الامتثال أو المطاوعة compliance) إعطاء نصف جرعة الشروع priming dose كل يوم يَعْنـــي دخول الدواء إلى الجسم بدرجة أكثر من مغادرته كل يوم، أنّه سيتراكم لمدة غير محدودة. أما الحل فهو بتعويض مقدار الدواء الذي يغادر الجسم في 24 ساعة فقط. ويمكن حساب هذه الكمية حالَما تُقرَّر الجرعة البدئية وفاصلة الجرعة dose interval ويكون العمر النصفي معروفاً.

3. *العمر النصفي الأقل من 3 ساعات.* إنّ التجريع عند فواصل زمنية تعادل العمر النصفي كثير التكرار وغير مقبول، ويكون الحلّ باستعمال التسريب الوريدي المستمر مع العمر النصفي القصير جداً، ومثال ذلك، العمر النصفي للدوبامين 2 دقيقة؛ وسوف نصل إلى التركيز البلازمي لحالة الثبات في 5 أعمار نصفية = 10 دقائق ($5 \times t^1/_2 = 10$ دقائق) أو، عندما يكون العمر النصفي أطوَل، ومثال ذلك، اللِغنوكاين lignocaine (العمر النصفي 90 دقيقة) باستعمال جرعة شروع priming dose كَبُلْعَة bolus وريدية متبوعةً بتسريب وريدي ثابت constant intravenous infusion.

من غير المعقول أن يُوَفِّر الإعطاء المتقطّع للدواء ذي العمر النصفي القصير تموّجات كبيرة في التركيز البلازمي وهذا ما يُعَدّ مقبولاً، أي يمتلك الدواء منسباً علاجياً therapeutic index كبيراً. إن العمر النصفي للبنـــزيل بنسلين benzylpenicillin هو 30 دقيقة لكنه فعّال في نظام الإعطاء كل 6 ساعات لأنه يعدُّ دواءاً مأموناً جداً بحيث تُعَدّ المأمونية safety محتملة مع إعطاء جرعة تُنجز تركيزاً بلازمياً يزيد بأضعاف كثيرة عن التركيز المُثبِّط الأدنـــى minimum inhibitory concentration للكائنات الحية الحسّاسة Sensitive organisms MIC.

حساب الجرعة من خلال وزن الجسم ومساحة سطحه
DOSE CALCULATION BY BODY WEIGHT AND SURFACE AREA

ثمّة حالات عديدة يفضل فيها أن تكون جرعة الدواء الثابتة fixed dose غير فعّالة أو سامَّة لدى عدد هام من الأفراد، ومثال ذلك، المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy والمضادات الحيويّة الأمينو غليكوزيدية aminoglycoside antibiotics. ومن المعتاد حينئذٍ حساب الجرعة وِفقاً لوزن الجسم. ويُستَعمَل أيضاً الإحكام adjustment وِفقاً *لمساحة سطح الجسم* *body surface area* وقد يكون أفضل إذ يترابَط مع كثير من الظواهر الفيزيولوجية بطريقة أحسن ومثال ذلك، معدّل الاستقلاب. تُعَدّ العلاقة بين مساحة سطح الجسم ووزنه خطاً منحنياً curvilinear ولكن المقاربَة المعقولة في كون مساحة سطح جسم الإنسان

ذي الوزن 70 كيلو غرام مساوية 1.8 متراً مربعاً. ويعطي توليف وزن الجسم مع طوله قيمةً أكثر دقّة عن مساحة سطحه (يمكن الحصول عليها من مخطّطات معادَلَة nomo-grams معيارية) ويوجد عدد من الطرق[24] الأعقد من ذلك.

لهذه المسألة أهمية خصوصية في حالة الأطفال إذا كانت جرعة الدواء معروفة للبالغ فقط؛ حيث تُحكَمْ الجرعة عادةً على أُسُس وزن الجسم أو مساحة سطح الجسم من بين عوامل أخرى أيضاً.

إطالة فعل الدواء

PROLONGATION OF DRUG ACTION

- تُعَدّ الجرعة الأكبر الطريقة الأوضح لإطالة فعل الدواء. ولكن لا يُعَدّ هذا ملائماً دوماً لذا تستعمل الآليات الأخرى.
- يُنقِص تضيق الأوعية vasoconstriction جريان الدم الموضعي فيتأخر توزّع الدواء بعيداً عن مقر الحقن، كأن يُطَوِّل فعل المُبَنِّج الموضعي بالتوليف مع الأدرينالين (ابينيفرين).
- قد يَمُدّ إبطاء الاستقلاب من فعل الدواء بطريقة مفيدة، كتوليف مثبط نازعة كربوكسيل الدوبا dopa decarboxylase inhibitor، ومثال ذلك، الكربيدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa (تحت اسم co-careldopa) من أجل الباركنسونية parkinsonism.
- قلّما يُعَدّ الاطراح المؤَجّل أمراً عَملياً، وأمّا المثال الهام الوحيد فهو استخدام البروبنسيد probenecid لإحصار الاطراح النبيبـي الكلوي للبنسلين، كأن نستخدم جرعة مفردة من الأخير لعلاج السّيلان gonorrhoea.
- يمكن تعديل البنية الجزيئية لإطالة التأثير، ومثال ذلك، مركبات البنـزوديازيبين benzodiazepines المختلفة.
- التركيبة الصيدلانية. يمكن للتداول مع التركيبة formulation بحيث تتمثّل في نُظُم الإطلاق المُحَوَّرَة modified-release[25] systems أن تُنجز الغَرَض من التأثير المُطَوَّل وتفي به.

يمكن **لمستحضرات الإطلاق المديد (الفموية) Sustained-release** إنقاص تكرار الجرعات إلى مرة يومياً وجعل الامتثال أسهل على المريض. ويمكن إعطاء معظم الجرعات الطويلة الأمد الآن للمسنين كجرعة صباحية مفردة. وكذلك فإنّ مستحضرات الإطلاق المديد تجنّب السمية الموضعية للأمعاء التـي تحدث مع التراكيز الموضعية العالية، ومثال ذلك، تقرّح الأمعاء الدقيقة بأقراص كلوريد البوتاسيوم، وقد تتجنّب أيضاً التراكيز البلازمية الذروية السامة toxic peak التـي يمكن حدوثها مع سرعة ذوبان المستحضر وكذلك امتصاص الدواء. وتحتوي بعض مستحضرات الإطلاق المديد أيضاً على مكوِّن إطلاق عاجل immediate-release component لتوفير تأثير سريع ومديد.

تُعَدّ **مستحضرات المدّخر Depot (القابلة للحقن) (injectable)** أكثر معوليّة بسبب كون البيئة التـي تترسّب فيها أكثر ثباتاً من حالة السبيل الهضمي، ويمكن إعطاؤها بفواصل أطوَل، حتـى أسابيع. وعموماً، إنّ مثل هذه المستحضرات متفاوته صيدلانياً، ومثال ذلك، البلورات المكروية microcrystals أو الدواء الأصلي في الزيت oil، والشمع wax، والهلام gelatin أو الأوساط التخليقية synthetic media. وتتضمن مضادات الذهان الفينوتيازينية والأنسولينات المختلفة، والبنسلينات، ومستحضرات الفازوبريسين vasopressin والميدوكسي بروجستيرون medoxy-progesterone (بالعضل i.m وتحت الجلد s.c). وكثيراً ما تُغرَسْ implented أقراص الهرمونات تحت الجلد. وتتضح مزايا الإعطاء غير المتكرّر والامتثال الأفضل للمريض

---

[24] على سبيل المثال: Livingston EH, Lee S2001 Body surface area prediction in normal weight and obese patient. American Journal of physiology. Endocrinology and Metabolism 281: 586-591.

[25] يغطي المصطلَح مُعدَّل أو مُحَوَّر modified عدداً من نُظُم إيتاء الدواء drug delivery systems. الإطلاق المؤجّل Delayed- release: يتاح الدواء على نحو غير عاجل بعد إعطاءه (الميسالازين mesalazine في التولون)؛ الإطلاق المديد release-sustained: إطلاق بطيء محكوم بنظام الإيتاء (الحديد iron، البوتاسيوم)؛ الإطلاق المُضبَّطْ - controlled release: بمعدَّل ثابت للحفاظ على تركيز بلاسمي غير متغير (النترات nitrate، المعالجة المعيضة للهرمون hormone replacement therapy).

بأوضاع متنوعة.

إنقاص زمن الامتصاص
REDUCTION OF ABSORPTION TIME

يمكن إنجاز ذلك بصنع ملح ذوّاب للدواء بحيث يُمتَصّ سريعاً من مقر إعطائه. ويمكن الحصول على الغرض نفسه في حالة الحقن تحت الجلد s.c أو بالعضل .i.m بوساطة الهيالورونيداز hyaluronidase، وهو الإنزيم الذي يزيل بَلْمَرَة depolymerises حمض الهيالورونيك hyaluronic acid المُكَوِّن للنسيج الضام connective tissue الذي يقي من انتشار المواد الغريبة، مثل الجراثيم والأدوية. تُؤلَّف الهيالورونيداز مع الحقن العضلية .i.m مثل المخدّر أو المُبَنِّج لموضعي، أو تعطى بالتسريب تحت الجلد subcutaneous infusion وتؤدي إلى زيادة النفاذ permation مع الامتصاص الأسرَع. يمكن أيضاً استخدام الهيالورونيداز لتعزيز إرتشاف تراكُم الدم والسائل في النسيج.

التوليفات الدوائية الثابتة في الجرعة
FIXED-DOSE DRUG COMBINATIONS

يشير هذا القسم إلى توليفات الأدوية في مستحضر صيدلانـــي مفرد. ولا يشير إلى المعالجة الدوائية المصاحبة concomitant كما في العداوى infections، وفرط ضغط الدم hypertension وفي السرطان حيث يُعطى عدد من الأدوية على نحو منفصل.

تُعَدّ التوليفات الدوائية الثابتة الجرعة **ملائمة appropriate** من أجل:

- *الملاءَمة convenience*، أي تحسين امتثال المريض. ويعد هذا ملائماً ولاسيما عند استخدام دوائين بجرعة ثابتة ولأمد طويل لحالة لا أعراضية asymptomatic، ومثال ذلك، الثيازيد thiazide مع محصر للمُسْتَقْبِلَة الأدرينية – البيتا -β adrenoceptor blocker في فرط ضغط الدم الخفيف أو المتوسط. وعلى قَدْر قِلّة الأقراص الواجب على المرضى تناولها تزداد معولية استخدامهم لها، ولا سيّما المسنين وهي المجموعة التـــي تتناوَل أدوية كثيرة لأنّ لهم باثولوجيا متعدّدة.
- *التأثير المعزّز Enhanced effect*. تؤدي المعالجة الدوائية المفردة للسلّ tuberculosis إلى انبعاث emergence المتفطّرات المقاومة resistant mycobactria؛ يُمنَع هذا التأثير أو يُؤَجَّل باستخدام دوائين أو أكثر في آن واحد. يؤكد توليف الايزونيازيد isoniazid مع الريفامبيسين rifampicin (Rifinah, Rimactazid) عدم إمكانية حدوث المعالجة الدوائية المفردة؛ يجب أن تكون المعالجة بدوائين أو بدون دواء على الإطلاق. ويُستخدم منع الحمل الفموي (بتوليف الإستروجين والبروجستروجين progestogen) للسبب نفسه.
- *إنقاص التأثيرات غير المرغوبة للحد الأدنـــى Minimisation of unwanted effects*. يُبطئ توليف الليفودوبا levodopa مع البنسيرازايد benserazide (Madopar) أو مع الكاربيدوبا carbidopa (Sinemet) استقلاب الليفودوبا خارج الجهاز العصبـــي المركزي بحيث إذ يمكن استخدام مقدار أصغر من الليفودوبا؛ وهذا مما يُنقِص الآثار الضائرة.

تُعَدّ التوليفات combinations الدوائية الثابتة الجرعة **غير ملائمة inappropriate** في المواضع التالية:

- عندما تحتاج جرعة أحد مُكَوِّنات الأدوية أو أكثر للتعديل على نحو مستقل. إن الدواء الذي يكون مجال جرعته الواجب تعديله واسعاً لكي يتناسب مع استجابة المريض، لا يُعَد مناسباً للتوليف مع الدواء ذي مجال الجرعة الضيّق.
- عندما يتطلّب المساق الزمنـــي لفعل الدواء فواصل زمنية مختلفة بين إعطاء المكونات الدوائية الأخرى.
- عندما يكون الإعطاء غير المنتظم مرغوباً لبعض المكونات الدوائية وغير مرغوب لغيرها، ومثال ذلك، استجابةً لعَرَض symptom مثل الألم أو السعال.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

ينبغي أن تكون الغايات العلاجية واضحة. إذ ينبغي عدم وصف التوليفات combinations ما لم نجد سبباً وجيهاً لمراعاة أن المريض يحتاج جميع الأدوية في التوليفة وأن الجرعات ملائمة ولن تحتاج للتعديل على نحو منفصل. ويمكن تماماً

للتوليفات الرشيدة توفير مزيّة، مثلاً إمكانية أن تكون التوليفات غير الملائمة خطيرة. وهكذا يكون توليف الحديد iron مع حمض الفوليك والسيانوكوبالامين خطيراً عندما يُؤخِّر تشخيص فقر الدم الوبيل pernicious anaemia. ولكن حقيقة الاستخدام الشائع للحديد مع قليل من حمض الفوليك أثناء الحمل من أجل الوقاية الروتينية من فقر الدم، تؤكد ببساطة على إمكانية التنقيح الرشيد لهذه التوليفات لتلبية الاحتياجات الخصوصية.

الفارماكولوجيا المزمنة

Chronic pharmacology

ثمّة فروق في الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والحرائك الدوائية pharmacokinetics للعديد من الأدوية وفقاً لاستخدامها في جرعة مفردة أو لمدة وجيزة (الفارماكولوجيا الحادة acute pharmacology)، أو لأمد طويل (الفارماكولوجيا المزمنة). وتزداد النسبة لأفراد المجتمع الذين يتناولون الأدوية باستمرار ولمراحل طويلة من حياتهم حيث تطورّت الأدوية المثبطة لقابلية التحمّل tolerable suppressive remedies والوقائية prophylactic من أجل الحالات المزمنة أو الناكسة recurrent لفرط ضغط الدم الشرياني مثلاً والداء السكري diabetes millitus والأمراض النفسية mental diseases وحالات الصرع epilepsies والنقرس gout، والداء الكولاجيني collagen diseases والخثار thrombosis والأرجيات allergies والعداوى infections المختلفة. تشكل المعالجة الطويلة الأمد في بعض الحالات خطراً هاماً على حياة المريض ويمكن أن يعد الشفاء أسوأ من المرض إذا لم يجرِ تدبيره بمهارة. وعموماً لا تزداد أخطار الدواء بوضوح عندما تدوم المعالجة سنوات عديدة مقارنةً مع المعالجة التي تدوم شهوراً؛ تتضمن الاستثناءات الضرر الكلوي بسبب المزيج المسكن analgesic mixture والسرطنة carcinogenicity.

التداخل مع نُظُم التنظيم الذاتي

INTERFERENCE WITH SELF-REGULATING SYSTEMS

عندما تخضَع نُظُم الفيزيولوجية للتنظيم الذاتي (المضبَّطة عموماً بوساطة الارتجاع السلبي negative feedback، ومثال ذلك نُظُم الصماوية endocrine والقلبية الوعائية (cardiovascular للتداخل interference تستجيب آلياتها الضابطة control بتصغير تأثيرات التداخل واستعادة restor حالة الثبات السابقة أو النّظم rhythm: يعد هذا *إستتباباً homeostasis*. وقد تكون الحالة السابقة وظيفة طبيعية كالإباضة ovulation (مثال نادر عن آلية الارتجاع الإيجابي positive)، أو وظيفة شاذة abnormal مثل ضغط الدم المرتفع. ويُعَدّ الشخص مُتَحَمِّلاً tolerant للدواء أي يحتاج إلى جرعة أكبر لإحداث التأثير المرغوب السابق، عندما يستعيد الجسم بنجاح حالة الثبات السابقة أو النَظْم السابق.

يدوم تثبيط الإباضة في حالة مانعات الحمل الهرمونية وهذا مرغوب، ولكن لا يُرغَب باستدامة تأثيراتها الأخرى على تخثّر الدم والاستقلاب مثلاً.

يشيع حدوث تحمّل للدواء المفرد في حالة فرط ضغط الدم الشرياني كأن تحصل مُعاوضَة لنقصان المقاومة المحيطية بسبب موسع الأوعية vasodilator من خلال الزيادة في حجم الدم التي تُعيد ضغط الدم؛ هذا سبب للاستخدام الشائع للمدر البولي diuretic مع موسع الأوعية vasodilator في هذه المعالجة.

نُظُم الارتجاع Feedback systems يخدم الجهاز الصمّاوي endocrine system احتياجات الجسم المتموجة. لهذا تكون الغدد glands قادرة على زيادة نتاجها أو إنقاصه بوسائل نُظم الارتجاع السلبي (غالباً). يُفعِّل الهرمون المُعطى أو المضاهئ analogue مُستَقْبِلات نظام الارتجاع إذ تسبب الجرعات الكبيرة تثبيطاً لإنتاج الهرمون الطبيعي. وتستغرق استعادة آلية التضبيط الطبيعية زَمناً ما بعد سحب الهرمون المُعطى، أي يمكن أن يستغرق الجهاز الوطائي/النخامي/القشر كُظْري hypothalamic pituitary adrenal cortex systems شهوراً ليعيد حساسيته الكاملة، ويمكن أن ينتج عن السحب الفجائي withdrawal للستيرويد القشري corticosteroid المعطى حالة عَوَز حاد قد تعرّض الحياة للخطر.

تنظيم المُستَقْبِلات Regulation of receptors يمكن لِعَدَد

(كثافة) المُستَقبِلات على الخلية (مُستَقبِلات الهرمونات، والأدوية التلقائية autacoids أو الهرمونات والأدوية الموضعية local hormones)، وعددها المشغول occupied (احتلال المُستَقْبِلة receptor occupancy) وقدرة المُستَقبِلة على الاستجابة (الألفة affinity، والنجاعة efficacy) أن تتبدَّل جميعها استجابةً لتركيز جزيء الارتباط النوعي أو اللجين[26] ligand، سواء أكان هذا ناهضاً agonist أم ضادةً (مُناهِضَة) antagonist (محصِراً blocker). وتميل التأثيرات لإعادة وظيفة الخلية إلى حالتها الطبيعية أو الاعتيادية دائماً. تسبب التراكيز الكبيرة المطوَّلَة للناهض (سواءً أُعطِي كدواء أم زاد إنتاجه في الجسم بوساطة الورم tumour) اختزالاً لعدد المُستَقْبِلات المتاحة للتفعيل (*التنظيم نزولاً down regulation*). وتودي التغيرات في احتلال المُستَقْبِلة والألفة والإشغال المُطوَّل بالجزيئات الخاملة inert (الضواد antagonists) إلى زيادة عدد المُستَقْبِلات (*التنظيم صعوداً up-regulation*). ويمكن إنجاز بعض ذلك على الأقل عبر تحرّك المُستَقبِلات لداخل الخلية ولخارجها مرة ثانية (الاستبطان internalisation والتخارُج externalisation).

قد يوضِّح **التنظيم نزولاً Down-regulation** وتبدّلات المُستَقْبِلة المرافقة حالة التحمُّل أو الحِران refractory المشاهدة عند الربويين asthmatics الخطرين الذين لا يستجيبون طويلاً لناهضات المُستَقْبِلة الأدرينية - البيتا β-adrenoceptor agonists.

التنظيم صعوداً Up - regulation يمكن توضيح السَوْرة cxaccrbation الأحيانية للمرض القلبـي الإقفاري ischaemic بسبب السحب المفاجئ لمحُصر المُستَقْبِلة الأدرينية - البيتا، عبر التنظيم صعوداً أثناء إعطائه، وهكذا، بعد السحب يُتاح عدد زائد عن الطبيعي من المُستَقبِلات فجأةً للناقل الكيميائي chemotra-nsmitter، ومثال ذلك، النور أدرينالين (النور ابينفرين).

قد يُعَدّ التنظيم صعوداً مع ارتداد التأثيرات المحاكية للودي sympathomimetic غير ضارّ بالجهاز القلبـي الوعائي المتوسط الصحة، ولكن يمكن أن يكون للطلب الزائد للأكسجين عقابيل خطيرة حيث يوجد مريض إقفاري لا تُلبـي معه الحاجة الزائدة للأكسجين (الذبحة الصدرية angina pectoris، واضطراب النظم arrhythmia، واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction. وإنّ تكشُّف عملية المرض الذي ساءَ أثناء الاستخدام المُطوَّل للدواء المثبط، أي *انبعاث resurgence* المرض، يسهم في مثل هذه السَوْرات exacerbations.

تُعَدّ **ظاهرة الارتداد The rebound phenomenon** ببساطة خطراً كامناً ويُحبَّذ أن يكون محصر المُستَقْبِلة الأدرينية البيتا أكثر مأمونية بوجود المرض القلبـي الإقفاري عندما يمكنه إزالة الارتداد. حيث يمكن لمحصرات المُستَقْبِلة الأدرينية - البيتا التـي لا تُعد من الضواد النقية pure antagonists أن تملك بعض الفعالية (الإقفارية المحاكية للودي) الناهضة agonist، أي الناهضات الجزيئة partial agonists، التـي يمكنها الوقاية من توليد مُستَقْبِلات أدرينية إضافية (التنظيم، صعوداً). وثمّة بيّنة حقيقة على كون الارتداد أقل أو قد يغيب مع البندولول pindolol، وهو ناهض جزئي محصر للمُستَقْبِلة الأدرينية - البيتا partial agonist β-adrenoceptor blocer.

كثيراً ما يجري التمييز بين *الارتداد rebownd* (النكسة recurrence بدرجة مشَدَّدَة من الأعراض التـي أُعطِي الدواء من أجلها) *ومتلازمة السحب withdrawal syndrome* (ظهور أعراض إضافية جديدة). يعد هذا التمييز كميّاً ولا يُلَمّح إلى آليات مختلفة.

تحدث ظواهر الارتداد والسحب بطريقة غريبة الأطوار وعموماً، تُعَدّ أكثر حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفي القصير (هبوط مفاجئ في التركيز البلازمي) وذات الفعل الناهض النقي pure agonist أو الضادة النقية pure antagonist. وأقلّ حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفي الطويل ويمكن أن تحدث مع الأدوية ذات الفعل المُختَلِطْ الناهض/ الضاد (الناهض الجزئي) على المُستَقْبِلات.

---

[26] لاتينية: يرتبط ligare.

السحب الفجائي ABRUPT WITHDRAWAL

إنّ العقابيل الهامة سريرياً معروفة وقد تحدث لأسباب متنوعة مثل المعالجة الدوائية المنقطعة عن المريض بسبب خضوعه للجراحة. وفيما يلي بعض الأمثلة الأخرى:

- *الجهاز القلبـي الوعائي: مُحْصِرات المُسْتَقْبِلات* - البيتا، ومضادات فرط ضغط الدم (ولاسيما الكلونيدين cloni-dine).
- *الجهاز العصبـي:* جميع المحمِّدات depressants (المنومات hypnotics، المهدئات sedatives، الكحول، الأفيونيات opioids) ومضادات الصرع والعوامل المضادة للباركنسونية ومضادات الاكتئاب antidepressants.
- *الجهاز الصمّاوي:* الستيرويدات الكظرية.
- *الالتهاب المناعي:* الستيرويدات الكظرية.

إنّ **انبعاث Resurgence** المرض المزمن المتقدّم في وخامته رغم تثبيط عقابيله consequences كلياً أو جزئياً، أي ظاهرة المرض المُعاد صعوداً catching-up phenomenon، يُعَدّ عاقبةً consequence مرجحّة واضحة لسحب المعالجة الفعّالة مثل الليفودوبا levodopa في داء باركنسون؛ وقد نجد كلاً من الانبعاث والارتداد rebound لدى سحب الكورتيكوستيرويد من علاج داء المناعة الذاتية autoimmune disease.

إنّ **متلازمات عدم استمرار المعالجة الدوائية Drug discontinuation syndrome**، أي الارتداد والسَحْب والانبعاث (المُستَعْرَفَة سابقاً) ظواهر متوقعة. وتبقى الآليات الدقيقة غامضةً في حالات كثيرة، ولكن لا يوجد سبب لدهشة السريريّين عند حدوثها، وقد يأملون باستخدام السحب التدريجي في حالة الارتداد ولا سيّما عندما تستخدم الأدوية لتحوير نُظُم الإحكام الذاتـي المعقدة ولتثبيط المرض المزمن (دون شفاء).

مظاهر أخرى للاستعمال المزمن للأدوية
OTHER ASPECTS OF CHRONIC DRUG USE

قد تتضمّن **التغيرات الاستقلابية Metabolic changes** على مدى الفترة الطويلة مَرَضاً، ومثال ذلك، مُدرات الثيازيد (الداء السكري)، وهرمونات قشر الكظر (تخلخل العظام osteoporosis)، والفينيتوين phenytoin (تليّن العظام osteomalacia). وقد تحسِّن الأدوية استقلاب نفسها واستقلاب الأدوية الأخرى (تحريض الإنزيم).

تحدث **إصابة خلوية نوعية Specific cell injury** أو اضطراب وظيفة الخلية مع أدوية إفرادية أو أصناف دوائية، ومثال ذلك: خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia (محصرات المُستَقْبِلة الدوبامينية)، ضرر الشبكية retinal damage (الكلوروكين، الفينوتيازينات)، التليف خلف الصفاق retroperitoneal fibrosis (ميثيسرجيد methyl-sergide)، الاعتلال الكلوي nephropathy (مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs). وقد يحدث السرطان cancer مثلاً مع الاستروجينات (بطانة الرحم endometrium) ومع مضادات السرطان الكابتة للمناعة immunosuppressive (anticancer) drugs.

الإجازات الدوائية Drug holidays يعنـي هذا المصطلح إيقافاً مدروساً للمعالجة الطويلة الأمد بغرض استرداد الحساسية sensitivity (المفقودة) أو إنقاص اختطار السميّة. وتُعَدّ الحاجة لهذه الإجازات سيئةً أساسية لأي دواء ببساطة. ويعد الميثيسرجيد methysergide للشقيقة المعندة refractory migraine المثال الجوهري عن هذا. وكثيراً ما يَسْتَهِلّ المرضى إجازاتهم الدوائية من تلقاء أنفسهم (راجع إمتثال المريض).

أخطار المرض الداخل Dangers of intercurrent illness تُلاحَظ على نحو خاص مع مضادات التخثر والستيرويدات الكظرية وكابتات المناعة.

أخطار التآثرات مع الأدوية الأخرى أو مع الغذاء Dangers of interactions with other drugs or food: راجع الغذاء، والتآثرات، والأدوية الفردية.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

لا تحرّض الأدوية أفعالها الأولية المعروفة والمُجَدولة فحسب بل:

- تثير الاستجابات المعاوِضة compensatory في الأجهزة الفيزيولوجية ذات العلاقة المعقدة المتبادلة التـي تُخلّ بها، وتحتاج هذه النظم

زمناً لتتعافى بعد سحب الدواء (يمكن للسحب التدريجي توفير هذا الزمن؛ وكثيراً ما يُعدّ إلزامياً وغير مؤذٍ إطلاقاً).

- تحرّض تبدّلات استقلابية قد تكون تافهة على الأمد القصير، لكنها خطيرة عندما تدوم زمناً طويلاً.
- قد تحدث تأثيرات موضعيّة ولا سيما في النسج القابلة للتأثّر وتحرّض إصابة خلوية خطيرة أو خللاً وظيفياً.
- تزيد قابلية حدوث المرض الداخِل intercurrent illness والتآثر مع الأدوية الأخرى التـي قد تؤخذ لاستطبابات حديثة.

ينبغي توقع حدوث مثل هذه العقابيل مع الاستخدام المطوّل للدواء. ويمكن تدبير managed هؤلاء المرضى على نحو مأمون، أو بأدنـى اختطار من الأذى على الأقل، وتمكينهم من حياة سعيدة، بمعرفة الفيزيولوجيا والباثولوجيا والفارماكولوجيا المتوالفة مع إدراك أن غير المتوقّع يَقَعْ ("ياهوراشيو Horatio ثمّة أشياء كثيرة في الجنة والأرض، غير ما تحلَم به في فلسفتك"[27]).

الاختلاف الفردي أو البيولوجي
Individual or biological variation

وصف الأدوية للمجموعات ذات الاختطار الخاص
Prescribing for special risk groups

إنّ الأفراد الذين يستجيبون للأدوية بطريقة مختلفة، سواء من وقت لآخر أم مع باقي الأفراد، مسألة يومية في الممارسة. ويحتاج الأطباء للتكيّف مع الاختلاف الفردي الذي قد يوضّح كلاً من الاستجابة الضائرة للدواء وفشل المعالجة. وكثيراً ما توجد مُمَيّزات فيزيائية واضحة مثل العمر والعرق race (المورّثات genetics) أو المرض، تُحَذّر الوصّاف لضبط جرعة الدواء، ولكن لا توجد ملامح خارجية تدل على هذا، مثل عَوَز الكولينستيراز الكاذبة pseudocholinesterase التـي تسبب شللاً مطوّلاً بعد إعطاء السوكساميثونيوم suxame-thonium. إنّ فهم أسباب الاختلافات الفردية في الاستجابة للأدوية وثيق الصلة بجميع الوصافين. ويَكْتَنف التأثيرات الديناميكية الدوائية والحرائكية الدوائية وتَقَع المسائل في تصنيفين عامين: التأثيرات الموروثة inherited وتأثيرات البيئة والمضيف host.

التأثيرات الموروثة: علم الوراثة الدوائي
Inherited influences Pharmaogenetics

يجب مراعاة طريقة توقُّع استجابة الأفراد في المجتمع لجرعة ثابتة من الدواء؛ إذ يُظهر بعضهم استجابةً أقلّ من المعتاد، في حين يُظهر معظم الأفراد الاستجابة المعتادة ويظهر بعضهم الآخر استجابةً أكبر من الاستجابة المعتادة. يوصَف هذا النمط من الاختلاف *بالمستمر* وتظهر النتيجة في المخطط على شكل منحنـى توزّع طبيعي أو غاوسي Gaussian (جرسي الشكل) مشابهاً لنمط المنحنـى الذي يصف توزّع الطول أو الوزن أو معدل الاستقلاب في المجتمع. يُعَد المنحنـى نتيجة لعوامل متعددة، بعضها جينـي genetic (جينات متعددة) والآخر بيئي، تسهم على نحو جماعي في استجابة الفرد للأدوية؛ تتضمّن العرق race والجنس sex والنظام الغذائي diet والوزن ودرجة حرارة البيئة والجسم والنُّظْم اليوماويّ circadian rhythm والامتصاص والتوزع والاستقلاب والاطراح excretion وكثافة المُستَقْبِلات، دون وجود تأثير غالب لأي عامل مفرد منها.

إنّ الاختلاف أقل شيوعاً، وغير مستمر discontinuous عندما يكشف الفرق في الاستجابة عن نسبة منعزلة كبيرة أو صغيرة تستجيب على نحو مختلف عن البقية، مثل ذوي الأكسدة الضئيلة للدواء أو ذوي الأستلة السريعة والبطيئة للإيزونيازيد isoniazid. يشيع حدوث الاختلاف غير المستمر عندما يجري ضبط الاستجابة بوساطة مورّثة (جين) مفردة. ويشير تعدّد *الأشكال الجينـي genetic polymorphism* إلى وجود شكلين غير مستمرين discontinuous أو أكثر في المجتمع من الأنواع species التـي تخضع للوراثة البسيطة. ومن المعروف فإن تواتر كل نوع هو 1% أو أكثر.

[27] W Shakespeare (1561 – 1616) Hamlet: IV.166 "وليام شكسبير – هاملت".

يهتم علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics باستجابات الدواء المحكومة بالوراثة heredity (انظر أيضاً علم المَجين الدوائي Pharmacogenomics). وتُعَدّ العوامل الموروثة المسببة للاستجابات المختلفة تجاه الدواء، كيميائية حيوية biochemical شائعة لأن الجينات المفردة تحكُم إنتاج الإنزيمات. وعادةً ما يجري تعبير expressed تعدد الأشكال الوراثية الدوائية Pharmacogenetics polymorphism في شكل مقدرات capacities استقلابية مختلفة للدواء، أي تعد فروقاً جينية في الإنزيمات المفردة. وتدعى الاستجابات الشاذة الموروثة تجاه الأدوية بوساطة المورثات المفردة بالتحساس الذاتــي idiosyncrasy ويسبب استجابات زائدة وناقصة وعجيبة تجاه الأدوية.

بعض الحالات الموروثة المُسَبِّبة للاستجابات الزائدة أو السامة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING INCREASED OR TOXIC RESPONSES

الأكسدة المَعيبة Defective oxidation يمكن أن يُعزى الاختلاف في استجابة بعض الأدوية إلى تعدد الأشكال الجينـــي المكتنف على أكسدة مراكزها الكربونية (راجع الاستقلاب). فُهِمَت الحالة بوساطة الاستقلاب الشاذ والاستجابة تجاه الجرعة المعيارية من الدبريزوكين[28] debrisoquine. يمكن تصنيف الأفراد إلى شديدي الأكسدة وضعيفي الأكسدة ويُعدّ أفراد الصنف الأخير في اختطار خاص من الآثار الضائرة للأدوية التـــي تعتمد إزالة فعاليتها بقوة على نظير الإنزيم isoenzyme المَعيب. قد يُبدي الأشخاص الذين ورثوا الشكل المؤكسد الضعيف من السيتوكروم CYP 2D6 استجابات مبالغاً بها أو سامَّة تجاه الجرعات العيارية لمجال من الأدوية التـــي تتضمن "البوفورالول bufuralol، والميتوبرولول metoprolol، والتيمولول timolol (إحصار- بيتا- زائد)، والهالوبيريدول haloperidol (تهدئة/ تركين زائدة)، والفليكاينيد flecainide والنورتريبتيلين nortriptyline. ويتراوح تكرار ذوي الأكسدة الضعيفة من 1% لدى الآسيويين إلى 6% لدى البيض (ثمة أكثر من خمسة ملايين من ذوي الأكسدة البطيئة في المملكة المتحدة). بالإضافة لما يجري تمييزه الآن كمجموعة من ذوي الاستقلاب *الفائق السرعة*؛ الذين قد يفشلون في الاستجابة لجرعات الدواء العيارية. إنّ الحالة المتميزة المشابهة هي الحالة المُمَيَّزَة بعوز استقلاب الدواء المضاد للصرع الميفينيتوين mephe-nytoin (السيتوكروم CYP 2C19) وتصيب 8 – 23% من الأسيويين و3 – 6% من البيض. وتتضمن ركائز الأدوية الديازيبام diazepam، والسيتالوبرام citalopram، والأوميبرازول omeprazol والبروغوانيل proguanil. يصيب تعدد أشكال السيتوكروم CYP 2C9 حوالي 30% من الناس ويؤدي إلى الاستقلاب البطيء (واختطار السمية) للوارفارين warfarin، والتولبوتاميد tolbutamide واللوسارتان losartan.

تُعَدّ الأستلة Acetylation طريقاً هاماً لاستقلاب كثير من الأدوية التـــي تمتلك مجموعةً أميدية amide ($-NH_2$). وأظهَرت الدراسات السكانية أن معظم الأفراد إمّا ذوي أستلة سريعة أو بطيئة ولكنّ تتفاوت جداً نسبة كل منهما بين الأعراق races. يعدّ حوالي 90% من اليابانيين ذوي أستلة سريعة rapid acetylators في حين تكون النسبة 50% أو أقل لدى المجتمعات الغربية. وإنّ اتجاهات ذوي الأستلة السريعة على طول الساحل الآسيوي الباسيفيكي أعلى قرب القطب (حوالي 95%) ويهبط باتجاه الاستواء.

تُعد حالة الأستلة وثيقة الصلة بالمعالجة ببعض الأدوية إذ قد يسبب الإيزونيازيد اعتلالاً عصبياً neuropathy محيطياً عند

---

[28] جرى كشف أول حالة أكسدة ضعيفة في مختبر RL Smith، وهو أستاذ علم الأدوية الكيماوي الحيوي Biochemical Pharmacology، St Mary's Hospital Medical School, London، الذي كان يستقصي متطلبات الجرعة المتغيرة لمرضى يتناولون دوائين خافضين للضغط هما الدبريزوكين debrisoquine والبيثانيدين bethanidine. فكتب مايلي: "تناولت 40 ملغ من سلفات الدبريزوكين؛ فهبط ضغط الدم عندي فجأة إلى 70/50 ملم زئبق في خلال ساعتين ولم أتمكّن من الوقوف لمدة أربع ساعات بسبب نقص ضغط الدم الوضعي الضعيف... استغرقت عودة ضغط الدم إلى الطبيعي يومين. وأظهر تحليل البول لديّ إطراحاً كاملاً لجرعة الدواء دون تغير، في حين أمكن للأشخاص الآخرين الذين أظهروا استجابة قلبية وعائية قليلة للجرعة نفسها من الدبريزوكين، تحويله إلى مستقلب 4–هيدروكسي. على كل حال، حفَّزَت الأحداث المتضاربة للاستجابة السريرية تجاه الجرعة المفردة من الدبريزوكين البحث لتوضيح هذا وروجَ هذا البحث بالكشف عن المثال الأول لتعدد الأشكال الجينـــي في أكسدة الدواء".

ذوي الأستلة البطيئة بالجرعات العيارية ويُضاف البيريدوكسين pyridoxine إلى النظام العلاجي المضاد للتدرّن (السل) عند وجود اختطار خاصّ كما في الداء السكري diabetes والكحولية والفشل الكلوي. ويشيع نَخْر الخلايا الكبدية الحاجة مع الآيزونيازيد عند ذوي الأستلة السريعة، ربما لأنهم يشكّلون مستقبلاً سامّاً للكبد على نحو أسرع. ويسبب السلفاسالازين (ساليسيلازو سلفابيريدين) (الذي يستخدم لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي) آثاراً ضائرة أكثر تكراراً لدى بطيئي الأستلة، ربما بسبب مُكوِّن السلفابيريدين الذي تُزال فعاليته بالأستلة. يبدو أن الدابسون dapsone يسبب انحلالاً دموياً للكريات الحمراء أكثر لدى بطيئي الأستلة؛ وقد يحتاج سريعو الأستلة إلى جرعات أكبر لضبط التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis والجذام leprosy. قد يسبب الهيدرالازين hydralazine والبروكايناميد نشوء أضداد النوى antinuclear antibodies في البلازما عند بطيئي الأستلة ويترقّى بعضها إلى ذئبة حمامية lupus erythematosus مجموعية.

عوَز نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فسفات Glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) deficiency

إنّ فعالية G6PD هامة لتكامُل الخلية الدموية الحمراء خلال سلسلة من التفاعلات:

- تعدّ مصدراً هاماً لفُسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين والأدنين المُختزَل reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH) الذي يحافظ على غلوتاتيون glutathione الكرية الحمراء بشكله المختزَل.
- يعد الغلوتاتيون المختزَل ضرورياً لحفظ الهيموغلوبين بحالته المختزَلة (حديدوز ferrous) أكثر من حالة الحديديك ferric (ميتهيموغلوبين) العديمة الفائدة في حمل الأكسجين.
- يُحلّ بناء الميتهيموغلوبين في الكريات الحمر بوظيفة مجموعات السلفهيدريل ولاسيمّا المترابطة مع ثبات غشاء الخلية الحمراء. قد يعانـي الأفراد المصابون بعوز G6PD من انحلال الدم الحاد acute haemolysis إذا تعرضوا للمواد المؤكسدة التـي تتضمن الأدوية.

وتحدث نوبة episode انحلال دم متميزة بعد 2 – 3 أيام من بداية تناول الدواء. ويُعد انحلال الدم محدَّداً ذاتياً self-limiting، إذ تتأثّر الخلايا الحمر الأقدَم ذات المحتوى الأقل من الإنزيم. وتعد هذه الحالة شائعة لدى الأفارقة وفي دول البحر المتوسط والشرق الأوسط وجنوب شرق آسيا ولدى سلالاتهم، وتصيب هذه الحالة ما يزيد عن 100 مليون نسمة عبر العالم. ولَما كان هذا العوَز ناتجاً عن وراثة إحدى المتغايرات الكثيرة لإنزيم G6PD فسيظهر الأفراد المصابين ذوي قابلية مختلفة لانحلال الدم، أي إنّ المادة التـي تؤثر على نحو ضائر بشخص مصاب بعوز G6PD قد لا تضر بآخر. وعادة ما يتعلّق هذا بالجرعة. وتُطبّق الدلائل التالية[29].

تتضمّن الأدوية التـي تحمل اختطاراً **محدَّداً** لانحلال الدم لدى معظم المصابين بعوز G6PD: الدابسون dapsone (والسلفونات sulphones الأخرى)، وزرقة الميثيلين، والنيريدازول niridazole، والنتروفورانتوين، والباماكين pamaquin، والبريماكين primaquine، ومضادات المكروبات الكينولونية وبعض السلفوناميدات.

وتتضمن الأدوية التـي تحمل اختطاراً **مُمكناً** على انحلال الدم لدى بعض المصابين بعوز G6PD: الأسبرين (عندما تتعدى الجرعة 1 غرام/ يوم)، والميناديون menadione، والبروبنسيد probenecid، والإكينيدين؛ والكلوروكين chloroquine والكينين quinine (يعد كُلّ منهما مقبولاً في الملاريا الحادة).

وثمة أشخاص مصابون لديهم استعداد للإصابة عند تعرضهم للنترات nitrates، والأنيلينات والنافثالينات (الموجودة في كرات العث moth balls). ويتعرض بعض الأفراد ولاسيما الأطفال لانحلال الدم بعد تناول الفولة العريضة "الفول *Vicia faba*" ومن هنا أتـى المصطلح[30] "فوال favism".

---

[29] Data based on British National Formulary, 2002. استندَت المعطيات إلى كتيِّب الوصفات الوطنـي البريطانـي عام 2002.

[30] الخطر الذي فهمه فيثاغورس Pythagoras (فيلسوف إغريقي، 500 - 580 قبل الميلاد). Nebert D W1999 Clinical Genetics56:345 - 347.

عَوز الكولينستيراز الكاذبة Pseudocholinesterase dificiency يُنهي فعل الإحصار العصبـي العضلي للساكسوميثونيوم suxamethonium بوساطة الكولينستيراز الكاذبة البلازمية. تُحَلمِه الكولينستيراز "الحقيقية" (أسيتيل كولينستيراز" الأسيتيل كولين المنطلِق من النهايات العصبية في حين تحتوي نسج مختلفة والبلازما على إنزيمات استراز esterases أخرى غير نوعية أي "الكاذبة pseudo". يُشكِّل الأفراد المصابون كمية قليلة من الكولينستيراز الكاذبة البلازمية وهكذا ينقص استقلاب الساكسوميثونيوم على نحو خطير. ويَظهَر هذا العوَز على نحو مميّز إلى العيان عندما يفشل المريض في التنفس التلقائي بعد العملية الجراحية، وقد يخضَع للتهوية المساعدة لعدة ساعات. ينبغي البحث عن أقارب الفرد المصاب بهذا العوَز وعن مثل الشذوذات الموروثة الأخرى التـي تحمل اختطاراً يمكن تجنبه avoidable، وتقييم اختطارهم الذاتـي وإخبارهم بالنتيجة. يقارب انتشار عوَز الكولينستيراز الكاذبة في المملكة المتحدة 1 من كل 2500.

فرط الحرارة الخبيث Malignant hyperthermia

البرفيرية Porphyria

ناقلة الميثيل للثيوبورين Thiopurine methyltransferase

الكحول Alcohol

بعض الحالات القابلة للوراثة المسببة لاستجابات دوائية منقوصة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING DECREASED DRUG RESPONSES

مقاومة مضادات التخثر الكومارينية Resistance to coumarin anticoagulants يتفاوت المصابون بهذا الشذوذ الموروث والنادر تفاوتاً في الإنزيم الذي يحول الفيتامين K إلى شكله المختزَل والفعّال، وهو الإنزيم الذي تثبطه الكومارينات على نحو طبيعي؛ يتطلّب المرضى 20 ضعفاً أو أكثر من الجرعة المعتادة للحصول على استجابة سريرية كافية. وتحدُث حالة مشابهة أيضاً عند الجرذان وتمتلك أهمية عملية كاستخدام الوافارين warfarin والكومارين coumarin كَسُمّ للجرذ (يُلَقّب الجرذان ذوي المورِّث gene "بالجرذان – المتفوّقة super-rats في الأوساط العامة".

مقاومة الهيبارين Resistance to heparin يتطلب المصابون بعوَز مضاد الثرومبين antithrombin deficiency جرعات ضخمة في المعالجة بالهيبارين من أجل التأثير المضاد للتخثر. (يعتمد فعل الهيبارين على وجود مضاد الثرومبين في البلازما).

مقاومة السوكساميثونيوم Resistance to suxamethonium تُميِّز هذه الحالة النادرة بفعالية زائدة للكولينستيراز الكاذبة pseudocholinesterase وفشل الجرعات الطبيعية للساكسامينونيوم في إحداث استرخاء عضلي (قارن مع عوَز الكولينستيراز، الوارد سابقاً).

مقاومة الفيتامين D Resistance to vitamin D يُطَوِّر الأفراد الرَّخَد rickets الذي يستجيب فقط للجرعات الضخمة من الفيتامين D، أي حوالي ألف ضعف من الجرعة المعيارية.

يجري تعيين المقاومة الجرثومية Bacterial resistance جينياً ولهذا أهمية سريرية عظيمة.

الاستنتاج CONCLUSION

من المؤكد اكتشاف الكثير من الفروق الجينية المفردة الهامة سريرياً تجاه الأدوية مع التقدم في تحديد مكونات المجين genome البشري ووظائفها. وحالَما يجري فهم الفرق الجينـي، أي التفاعل الاستقلابـي، يمكن التكهّن بِما يحدث بسبب إعطاء أدوية ذات بِنـى جزيئية خصوصية. ولكن الاهتمام بما ينبغي تحريه لدى المرضى روتينياً من أجل مثل هذه الفروق في استجابة الدواء، يُعدّ شأناً ذا أهمية سريرية واقتصادية ولوجستية.

تأثيرات البيئة والمضيف

Environmental and host influences

تسهم بعض العوامل المتعلّقة بالأفراد وبيئتهم في فروق الاستجابة الدوائية. وإنّ دورها الدقيق على العموم أقل توثيقاً

من حالة العوامل الجينية ولكن يجري توضيح مجالها وتعقيدها بوساطة القائمة التالية من العوامل المرشّحة وهي: العمر، والجنس sex، والحمل، والإرضاع، والتمرين exercise، وضوء الشمس، والاختلافات اليوماوية والموسمية، والنظام الغذائي diet، والكرب stress، والحمى fever، وسوء التغذية malnutrition، والمدخول الكحولي، وتدخين التبغ أو الحشيش cannabis ووظيفة الجهاز القلبي الوعائي والمعدي المعوي والكبدي والمناعي والكلوي[31]. وتجري مناقشة أكثر التأثيرات الوثيقة الصلة بالموضوع هنا.

العمر AGE

الوليد، الرضيع والطفل[32] Neonate, infant and child

تختلف الكينونات البشرية الفتية young عن البالغين adults كثيراً ليس بالحجم فحسب بل في نسب أجسامهم ومقوماتها ووظيفة أجهزتهم الفيزيولوجية أيضاً. تنعكس هذه الفروق في طريقة إيداء الجسم واستجابته للأدوية وتعد وثيقة الصلة بوصف الأدوية.

- يُعَد الامتصاص المستقيمي rectal فعّالاً مع المستحضر formulation الملائم ويستعمل للديازيبام والثيوفيلّينات theophyllines؛ وقد يُفَضَّل هذا الطريق مع الرضيع infant غير المتعاون.
- يميل الطريق العضَلي intramuscular أو تحت الجلد subcutaneous لإعطاء تراكيز بلازمية غير متكهَّنة مثل الديجوكسين أو الجنتاميسين gentamicin بسبب النسبة المنخفضة نسبياً للعضل الهيكلي skeletal muscle والدهن fat. فيفضَّل الإعطاء داخل الوريد intravenous لدى الوليد newborn المعتل جداً.
- إنّ الأدوية والمواد الأخرى التـي توضع على تماس مع الجلد سريعة الامتصاص طالما كان الجلد مُميّهاً hydrated جيداً والطبقة المتقرنة stratum coreneum رقيقة، وقد تنتج سمية الجرعة المفرطة، مع الهيكساكلورفين مثلاً hexachlorophane المستخدم في مساحيق التعفير dusting والمستحلبات emulsions للوقاية من العدوى.

تعنـي الممانعة الزائدة المفهومة تجاه اختبار الأدوية لدى الأطفال، نقصان المعلومات التـي يعول عليها عادةً. والعديد من الأدوية غير مرخصة للاستخدام عند الأطفال، ويجب أن يكون وصفها "خارج الترخيص"، وتُفهَم هذه الممارسة على أنها ضرورية ولو لم تكُن مُعزَّزة فعلياً من قبل السلطات المنظمة للأدوية في المملكة المتحدة UK.

يتأثر **توزّع Distribution** الأدوية بالحقيقة التـي تقدر أن ماء الجسم الإجمالي عند الوليد neonate هو حوالي 80% بالمقارنة مع 65% للأطفال الأكبر. ولذلك:

- تحتاج جرعات الشروع priming المتعلقة بالوزن من الأمينوغليكوزيدات، والأمينوفيلّين، والديجوكسين والفوروسميد frusemide لأن تكون أكبر من أجل الوِلدان neonates مقارنةً مع الأطفال الأكبر.
- لا يُعَد ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما الأقل شدّةً ذا أهمية سريرية عامةً ولكن يوجد اختطار هام من ارتفاع بيليروبين البلازما (عند الوليد) عقب إزاحته من مقرات ارتباطه مع البروتينات بوساطة الفيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السينية أو الإندوميناسين.

الاستقلاب Metabolism على الرغم من وجود النُظُم الإنزيمية التـي تزيل فعالية الأدوية عند الولادة فإن عدم النضوج الوظيفي immature ولاسيّما عند الطفل المبتسر (الخديج) أي المولود قبل الأوان preterm وخصوصاً من أجل الأكسدة والاقتران مع حمض الغلوكورونيك. تسبب عدم قابلية اقتران الكلورامفنيكول وعدم إزالة فعاليته بالنتيجة، وتسبب المتلازمة "الرمادية grey" القاتلة fatal عند الولدان. وسرعان ما تزداد القدرة على استقلاب الدواء بعد الأسابيع الأولى من الحياة وقد يتطلّب الأطفال والفتيان جرعة متعلقة بالوزن أكبر من البالغين بسبب معدلات استقلابهم الأسرع.

الإزالة أو الاطراح Elimiantion تكون معدلات

[31] Vessell E S 1982 Clinical Pharmacology and Therapeutics 31: 1.

[32] إنّ عمر الوليد neonate هو أقل من 1 شهر وأما الرضيع infant فهو ما بين 1– 12 شهر.

الترشيح الكبيبـــي والإفراز النبيبـــي وعودة الامتصاص reabsorption منخفضة عند الوليد (وهي أخفض عند الأطفال المبتسرين، أي المولودين قبل الأوان) وتصل إلى قِيَم البالغ في ما يتعلق بمساحة سطح الجسم في الشهور 2 – 5. لذا يجب إعطاء الأدوية التـــي تُزال بوساطة الكلية (مثل، الأمينوغليكوزيدات، والبنسيلينات، ومُدرات البول) بجرعة منقوصة؛ وتعد الجرعات اليومية المتعلقة بمساحة سطح الجسم أو وزنه، نفسها لجميع الأعمار بعد حوالي 6 أشهر.

تقدير جرعة الصغار Dosage in the young لا يوجد دور مفرد أو صيغة وافية لجميع الحالات. يمكن إنجاز الجرعة بتدريجات وزن الجسم ولكن قد يُفرِط هذا الأسلوب في جرعة الطفل السمين الذي ينبغي حساب وزنه *المثالي* من العمر والطول. تعد الجرعات المستندة إلى مساحة سطح الجسم أدقُّ عموماً ويُحبَّذ مراعاة كلٍّ من وزن الجسم والطول ووضعها بالحسبان[33]. وقد تستعمل حقيقة أن مساحة سطح الإنسان البالغ الذي يزن 70 كيلو غراماً هي 1.8 متراً مربعاً والمعادلة هي:

الجرعة التقريبية = مساحة سطح الطفل(م^2)/ 1.8×جرعة البالغ

وتزداد المعلومات بإجراء القياسات الحرائكية الدوائية والديناميكية الدوائية عندما تسنحَ الفُرَص. وتتاح الإرشادات العامة في كتيّبات الوصفات مثل كتيّب الوصفات الوطنـــي البريطانـــي، والنشرات المتخصِّصة[34].

المسنون The elderly

يزداد وقوع التفاعلات الدوائية الضائرة طرداً مع عمر المسنين، ولاسيما بعد عمر 65 عاماً بسبب:

- العدد المتزايد من الأدوية التـــي يحتاجون لتناولها لأنهم يميلون للإصابة بالأمراض المتعددة.
- الامتثال الضعيف لنُظُم التجريع dosing.
- التبدلات الجسمية للعمر التـــي تتطلب تعديل نُظُم تقدير الجرعات dosage.

قد يكون **امتصاص Absorpation** الأدوية أقل قليلاً بسبب إنقاص الجريان الدموي المعدي المعوي والحركية motility، لكن قلّما يُعَدّ هذا التأثير هاماً.

يتأثّر **التوزّع Distribution** بالتبدّلات التالية:

- ثمّة نقصان هام في كتلة الجسم النَث lean body mass أي القليل الدهن بحيث توفّر جرعات البالغ المعيارية مقداراً أكبر من الدواء لكل كيلو غرام.
- يُعَد ماء الجسم الإجمالي أقل ويعد حجم توزّع الأدوية الذوابة في الماء أقل بصفة عامة. وهكذا قد تتجاوَز الجرعات المعيارية للأدوية ما هو مطلوب ولا سيما جرعات الشروع priming من الأدوية الذوابة في الماء.
- يميل تركيز الألبومين البلازمي للمحافظة عليه لدى المسنين الأصحاء ولكن قد ينقص بالمرض المُزمِن متيحاً المجال لنسبة أكبر من الدواء غير المرتبط (الحرّ)؛ وقد يعدّ هذا هاماً عند إعطاء جرعات الشروع.

يُنقَص **الاستقلاب Metabolism** بسبب انخفاض كتلة الكبد والجريان الدموي الكبدي. وبالنتيجة:

- تكون إزالة فعالية الدواء الاستقلابية أبطأ.
- إنّ الأدوية التـــي عادةً ما تزال بشدة في المرور الأول خلال الكبد، تظهر بتركيز أكبر في الدوران المجموعي وتدوم فيه لمدة أطول. ولذا ثمّة سبب خاص مبدئياً لاستخدام جرعات أخفض لمعظم مضادات الذهان neuroleptics ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة لاضطراب النَظْم القلبـــي.
- تبدو القدرة على تحريض الإنزيم الكبدي منقوصة.

الإزالة أو الاطراح Elimination ينقص الجريان الدموي الكلوي والترشيح الكبيبـــي والإفراز النبيبـــي مع العمر فوق 55 عاماً، ولا يُشار لهذا الانحدار بارتفاع تركيز كرياتنين المصل بسبب تناقص إنتاج هذا المُستَقلَب نتيجة تناقص الكتلة العضلية المترابط مع العمر. ويعد كرياتنين مصل المسنين

---

[33] على سبيل المثال: Insley J 1996 A Paediatric Vade-Mecum, 13th Edition, London, Arnold.

[34] Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonateal and Paediatric Pharmacists Group. Pocket Medicienes for Children. 2001, London.

بالحقيقة ضمن مجال التركيز الطبيعي للبالغين الفتيان حتى عندما تكون تصفية الكرياتنين 50 مل/ دقيقة (مقارنة مع 127 مل/دقيقة لدى الذكر البالغ). ويزداد الاختطار الخاص بالآثار الضائرة مع الأدوية التي تُزال على نحو رئيسي بوساطة الكلية وذات النسبة العلاجية الصغيرة، أي الأمينوغليكوزيدات والكلوربروباميد chlorpropamide والديجوكسين والليثيوم.

قد تتعدل الاستجابة **الديناميكية الدوائية Pharma-codynamic** مع العمر لإنتاج تأثير أكبر أو أصغر مقارنةً مع المتوقع عند البالغين الأصغر عمراً، وعلى سبيل المثال:

- تنتج الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي استجابةً مبالغاً بها بما يتعلق بالمتوقع من التركيز البلازمي، وقد تمتلك المهدئات sedatives والمنومات hypnotics تأثيرات الخُمار hangover الواضحة. وتميل هذه الأدوية أيضاً أكثر لإخماد التنفس بسبب كون السعة الحيوية vital capacity والسعة التنفسية القصوى maximum capacity breathing أقل لدى المسنين.
- تبدو استجابة ناهضات المُستَقْبِلة الأدرينية - البيتا β-adrenoceptor وضوادها ضئيلةً لدى كبار المسنين، ويعتقد أن السبب هو نقصان عدد المُستَقْبِلات.
- تنقص حساسية مُستَقْبِلة الضغط مما يؤدي لأرجحية نقص ضغط الدم الانتصابي arthostatic مع الأدوية التي تنقص ضغط الدم.

تجتمع هذه الفروق الحرائكية الدوائية والديناميكية الدوائية مع مسائل أكثر خصوصية بالمسنين وأشمل، وتجد تعبيراً في اختيار الأدوية من أجل هذه الفئة العمرية واستخدامها كما يلي:

قواعد وصف الدواء للمسنين[35]
Rules of prescribing for the elderly

1. فكّر في ضرورة الأدوية. هل التشخيص صحيح وكامل؟ هل الدواء ضروري فعلاً؟ هل يوجد بديل أفضل؟
2. لا تقم بوصف الأدوية غير المفيدة. فكّر بحرص قبل إعطاء الشخص المسن دواءً قد يمتلك تأثيرات جانبية كبيرة وقم بمراعاة البدائل.
3. فكّر بالجرعة. هل تلائم التبدلات الممكنة بحسب الحالة الفيزيولوجية للمريض؟ هل تلائم الوظيفة الكلوية والكبدية للمريض مع الزمن؟
4. فكّر بالمستحضر formulation الدوائي. هل القرص tablet هو الشكل الأفضل للدواء أم أنّ الحقن، أو التحميلة أو الشراب أفضل؟ هل الدواء موضب packaged بما يناسب المريض المسن، وضع في ذهنك أي حالة إعاقة؟
5. افترض أي أعراض جديدة قد تنجم عن التأثيرات الجانبية للدواء أو الأندر بسبب سحب الدواء. لا تعالج التأثيرات الجانبية للدواء بدواء آخر (بالتأكيد) إلا ما ندر.
6. خذ تاريخ الدواء بحرص. واضعاً في ذهنك إمكانية التآثر مع المواد التي قد يتناولها المريض دون معرفتك مثل العلاجات العشبية غير الموصوفة وغيرها، والأدوية القديمة المأخوذة من خزانة الدواء أو الأدوية المأخوذة من الأصدقاء.
7. استخدم التوليفات الدوائية الثابتة fixed combinations فقط عندما تكون منطقية ومدروسة جيداً وتساعد على الامتثال أو تحسُّن التحمل tolerance أو النجاعة. وإن قلة من التوليفات الثابتة تلبي هذا المعيار.
8. عند إضافة دواء جديد إلى النظام العلاجي، انظر فيما إذا كان من الممكن سحب دواء آخر.
9. حاول التأكد واضبط كفاية امتثال المريض بوساطة عَدّ الأقراص المتبقية مثلاً. هل جرى إرشاد المريض (أو أقربائه) بطريقة ملائمة؟
10. تذكّر أن إيقاف الدواء هام مثل الشروع به.

لا يتحمَّل المسنون بصورة خاصة (فوق 80 عام) مُضادات الذُهان (التي تعطي من أجل التخليط الذهني confusion وكذلك مُدرات البول التي تعطى في تورّم swelling الكاحل الوضعي وليس بسبب فشل القلب) التي تسبب تبدلات كَهْرَلية electrolyte ضائرة. وقد يؤدي كلٌ من هذين الصنفين إلى الإدخال للمستشفى "للمواطنين الشيوخ senior"

---

[35] بالإذن من Gaird FI (ed)1984 Drugs for the elederly. WHO (Europe) Copenhagen.

المصابين بغيبوبة جزئية semicomatose الذين يستحقون معالجة أفضل من الأصغر منهم سناً.

الحَمْل PREGNANCY

تحدث تبدلات فيزيولوجية عميقة مع تطوّر الحمل وتتضمن تركيب السائل والنسيج.

الامتصاص Absorpation تنقص الحركية المعدية المعوية ولكن لا يبدو أي خلل رئيسي في امتصاص الدواء باستثناء الإفراغ المعدي الناقص الذي يؤجل ظهور الأدوية المعطاة فموياً في البلازما ولاسيما أثناء الولادة labour. ويُعَدّ الامتصاص من المقر داخل العضل ذا مردود بسبب زيادة إرواء النسيج الناجم عن توسع الأوعية.

التوزّع Distribution يزداد ماء الجسم الإجمالي حتـــى 8 لتر مِمّا يخلق حيزاً أكبر قد تتوزع ضمنه الأدوية الذوابة في الماء. ويَنْحَط ألبومين البلازما (الطبيعي 33 – 55 غرام/لتر) إلى حوالي 10 غرام/لتر نتيجة لتخفيف الدم haemodilution. وهكذا يوجد نطاق لزيادة التركيز الحر من الأدوية التـــي ترتبط بالألبومين. على كل حال، يُعَدّ الدواء غير المرتبط حراً في التوزع والاستقلاب والاطراح، أي لا يتغير التركيز الحرّ (والفعال فارماكولوجياً) للفينيتوين phenytoin على الرغم من نقصان التركيز البلازمي الإجمالي.

لذلك قد يُضلِّل رصد الدواء العلاجي المفسَّر من خلال التراكيز الملائمة للمرأة غير الحامِل. إن الإرشادات العامة المفيدة أثناء الحمل هي المحافظة على التراكيز عند النهاية الأخفض من المجال الموصى به. تزداد دهون الجسم حوالي 4 كيلو غرام وتوفّر مستودعاً للأدوية الذوابة في الشحوم.

يزداد **الاستقلاب الكبدي Hepatic metabolism** على الرغم من عدم زيادة جريان الدم إلى الكبد. ولذلك ثمة زيادة في تصفية clearance الأدوية مثل الفينيتوين والثيوفيلّين التـــي يعتمد معدل إزالتها على فعالية الإنزيمات الكبدية. ولا تتغير تصفية الأدوية التـــي تُستقلَب بسرعة التـــي يعتمد معدل إزالتها على إيتائها إلى الكبد، أي على الجريان الدموي الكبدي، ومثال ذلك، البيثيدين pethidine.

الإزالة والاطراح Elimination يتضاعف الجريان البلازمي الكلوي تقريباً ويحدث فقدان أكثر سرعة للأدوية المطروحة من الكلية، ومثال ذلك، الأموكسيسيلين، الذي ينبغي مضاعفة جرعته لمكافحة العداوى المجموعية (لكن ليس من أجل عداوى السبيل البولي حيث تُرَكّز البنسيلينات في البول بدرجة مرتفعة).

المشيمة Placenta: (راجع أعلاه).

المرض DISEASE

التبدُّلات الحرائكية الدوائية Pharmacokinetic changes

الامتصاص Absorption

- قد تؤدي الجراحة التـــي تكتنف قطع المعى واستبنائها إلى سوء امتصاص الحديد وحمض الفوليك والفيتامينات الذوابة في الدهن بعد استئصال المعدة الجزئي، وإلى سوء امتصاص الفيتامين B_{12} بعد قطع اللفائفي ileal resection.
- يتداخَل الإفراغ المعدي المؤجَّل والركود المعدي أثناء هجمة الشقيقة مع امتصاص الأدوية.
- يؤجل نتاج القلب المنخفض جداً بسبب فشل القلب أو الصدمة (مع تضيق الأوعية المحيطية) الامتصاص من المقرات تحت الجلدية أو العضلية، ويطيل الجريان الدموي الكبدي المنقوص وجود الأدوية ذات الانطراح السريع من الكبد والتـــي تعتمد إزالتها على معدل وجودها فيه، ويطيل وجودها في البلازما، ومثال ذلك، اللِغنوكايين lignocaine.

التوزّع Distribution يسمَح نقص ألبومين الدم من أي سبب، مثل الحروق، أو سوء التغذية، أو الإنتان sepsis، بنسبة كبيرة من الدواء الحر (غير المرتبط) في البلازما. وعلى الرغم من توافر الدواء الحر للاستقلاب والاطراح يبقى الاختطار من الاستجابات المُحَسَّنَة أو الضائرة ولا سيمّا مع الجرعات البدئية من الأدوية التـــي ترتبط مع البروتين بدرجة عالية، مثل، الفينيتوين phenytoin.

الاستقلاب Metabolism يؤثر المرض الالتهابـــي الحاد للكبد (الفيروسي، الكحولي) والتشمع/التليف cirrhosis على

كلّ من وظيفة الخلايا الكبدية والجريان الدموي خلال الكبد. ويؤدي الاستخلاص المنقوص للأدوية ذات التصفية الطبيعية الشديدة بالعبور الأول خلال الكبد، إلى استخلاصها المنقوص من البلازما وإلى زيادة الإتاحة المجموعية لأدوية مثل الميتوبرولول metoprolol، واللابيتولول labetolol والكلورميثيازول chlormethiazole. ويُظهر كثير من الأدوية الأخرى عمراً نصفياً مطوّلاً وتصفيةً منقوصة لدى المصابين بمرض الكبد المزمن، مثل الديازيبام، والتولبوتاميد tolbutamide، والريفامبيسين (انظر الأدوية والكبد). ويمتلك المرض الدرقي thyroid التأثيرات المتوقعة، أي يُعَجِّل استقلاب الدواء في فرط نشاط الدرق hyperthyroidism وينقص الاستقلاب الدوائي في نقص نشاط الدرق hypothyroidism.

الإزالة Elimination إن لمرض الكلية تأثيرات عميقة على الحرائك الدوائية ومن ثم على أفعال الأدوية التي تُزال عبر هذا العضو.

التبدُّلات الديناميكية الدوائية
Pharmacodynamic changes

- يمكن تأريث *الهجمات الربوية* من خلال محصرات المُستَقْبِلات الأدرينية – البيتا β-adrenoceptor blocker.
- يجعَل *خَلَل وظيفة المركز التنفسي* (الضغط المرتفع داخل القحف intracranial، القصور الرئوي الوخيم) المرضى غير متحمِّلين للأفيونيات opioids، ويمكن في الحقيقة لأي مهدئ sedative أن يؤرِّث فشلاً تنفسياً.
- يؤهب *إحتشاء عضل القلب* لاضطراب نظم قلبـي مع غليكوزيدات الديجيتال أو محاكيات الودي.
- يُساء إلى الوهن العضلي الوبيل *myasthenia gravis* بوساطة الكينين quinine والكينيدين quinidine ولا يتحمل المصابون بالوهن العضلي العوامل المحصرة للوصل العضلي العصبـي التنافسية competitive neuromuscular blocking agents والمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية.

الطعام FOOD

- يُؤجِّل وجود الطعام في المعدة ولاسيما القوت الدهنـي، الإفراغ المعدي وامتصاص أدوية محددة؛ وقد ينقص التركيز البلازمي للأمبيسيلين والريفامبيسين كثيراً عندما تؤخذ والمعدة ممتلئة. ويتداخل الكالسيوم في اللبن مثلاً، وبطريقة خاصة جداً مع امتصاص التتراسيكلينات والحديد iron (بوساطة الخَلْب chelation).
- يترابط استبدال البروتين بالدهن أو السكريات في النظام الغذائي، مع زيادة معدلات أكسدة الدواء. وتحرض بعض العوامل التغذوية النوعية الإنزيمات المستقلبة للدواء، مثل، الكحول، ولحم البقر المشوي على الفحم، والكرُنب والكرُنب المسوَّق.

يسبب سوء التغذية البروتينية تغيرات قد تؤثر على الحرائك الدوائية مثل نقص وزن الجسم، والقدرة الاستقلابية الكبدية المنقوصة، ونقص بروتين الدم hypoproteinaemia.

تُنقِص فلافونويدات الليمون Citrus flavinoids في عصير الكريب فروت (وليس في البرتقال) الاستقلاب الكبدي وقد تؤدي إلى اختطار سمية الأميودارون amiodarone، والتيروفينادين terfenadine (اضطراب نظم القلب)، ومركبات البنـــزوديازيبين benzodiazepines (التهدئة الزائدة)، والسِكلوسبورين ciclosporin، والفيلوديبين felodipine (انخفاض ضغط دم).

وتدعى التغيرات في فعل الدواء الحادثة بوساطة النظام الغذائي بالتآثرات *الغذائية الدوائية* *drug-food* interactions.

التآثرات الدوائية Drug interactions

تحدث الاستجابة عند إعطاء الدواء؛ إذا أُعطي دواء ثان وتغيرت الاستجابة للدواء الأول فيقال عن ذلك حدوث التآثر الدوائي[36]. وقد يعدّ التآثر الدوائي *مرغوباً* أو غير مرغوب، أي *نافعاً* أو *ضاراً*. ويقصد إحداث ذلك في المعالجة المتعددة الأدوية للسل أي التدرن tuberculosis وكذلك عند إعطاء النالوكسون naloxone لعلاج الجرعة المفرطة من المورفين.

[36] يستعمل أيضاً مصطلح التآثر الدوائي – الدوائي للتمييز عن التآثر الغذائي – الدوائي والتآثر مع النواقل الداخلية المنشأ endogenous والهرمونات.

وإنّ وصف الدواء المحرّض للإنزيمات الاستقلابية لامرأة تتناول توليفاً لمانع حمل فموي إيستروجيني بروجستروني oestrogen/progestogen كتآثر مرغوب، يُعَدّ إرباكاً عندما يحدث لديها حمل. ومع أن التآثرات الدراماتيكية غير المقصودة تجذب معظم الانتباه وهي الموضوع الرئيسي لهذا القسم فينبغي أن لا تُشتِّت الانتباه عن التآثرات العلاجية المفيدة الكثيرة التي تعد أُسُساً لتعدُّد الأدوية الرشيد rational polypharmacy. ويُشار إلى هذه التآثرات ضمن هذا الكتاب في كل مناسبة لذلك.

الأهمية السريرية للتآثرات الدوائية

CLINICAL IMPORTANCE OF DRUG INTERACTIONS

تُعَدّ التوليفات الممكنة أكثر من 64 مليون توليفة عندما يحدد الأطباء وصفهم للأدوية وفقاً لقائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO) ويصف الأطباء أربعة أدوية لأي مريض في وقت واحد. ولاشك في مدى الحجم الكبير الذي قد يودَع في الذاكرة أو على الورق من عدد التآثرات الدوائية التي قد تحدث في هذا الوضع المُتصوَّر. ولكن مشاهدة إمكانية تبديل أحد الأدوية للاستعداد disposition لدواء آخر ولتأثيره على نحو قابل للقياس لا تعني بالضرورة أنّ التآثر ذا أهمية سريرية. نُسلِّط الضوء في هذا القسم على الظروف الممكنة لحدوث التآثرات الهامة سريرياً، ونصف أساسها الفارماكولوجي ونوفّر هيكلاً ترسيمياً لاستعراف التآثرات الدوائية أثناء الممارسة السريرية.

تميل التآثرات الدوائية **الضائرة** الهامة سريرياً إلى الحدوث مع ما يلي:

- الأدوية التي تمتلك منحنى جرعة استجابة شديد الانحدار steep ومنسباً علاجياً صغيراً بحيث تؤدي التغيرات الكمية الصغيرة نسبياً عند المقر المستهدف، أي المُستَقبِلة أو الإنزيم، إلى تبدلات أساسية في التأثير، كما يحدث مع الديجوكسين أو الليثيوم.
- الأدوية المعروفة كمحرّضات إنزيمية أو مثبطات إنزيمية.
- الأدوية التي تُظهر استقلاباً قابلاً للتشبُّع (حرائك الرتبة صفر)، عندما يؤدي التداخل الصغير مع الحرائك إلى تبديل كبير في التركيز البلازمي كالفنتوين Phenytoin، والثيوفيلين مثلاً.
- الأدوية المستخدمة لأمد طويل والتي تتطلّب تركيزاً بلازمياً دقيقاً مثل مانعات الحمل الفموية، والأدوية المضادة للصرع، والأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي، والليثيوم.
- عند استخدام الأدوية التي قد تتآثر في علاج المرض نفسه، فتزيد من صُدَف تآثرها بإعطائها معاً، إذ قد يُسبب إعطاء الثيوفيلين مع السالبوتامول للربو، اضطراب نظم قلبي.
- عند الإصابة بعلة وخيمة، وعند الذين قد يتناولون أدوية عديدة؛ وقد يصعب تمييز علامات المرض العلاجي المنشأ iatrogenic عن المرض الموجود بحيث قد لا تتحمل حالة المريض الضرر الإضافي.
- عند المصابين بالضعف الوخيم في الكبد أو الكلية، وهما العضوان الرئيسيان اللذان ينهيان فعل الدواء.
- عند المسنّين، الذين يميلون إلى امتلاك باثولوجيا متعددة وقد يتناولون أدوية عديدة معاً ولديهم استعداد خاص للآثار الدوائية الضائرة.

الأُسس الفارماكولوجية للتآثرات الدوائية

PHARMACOLOGICAL BASIS OF DRUG INTERACTIONS

لابدَّ من بعض المعرفة عن الأُسس الفارماكولوجية للطريقة الممكنة لتبديل أحد الأدوية لفعل دواء آخر، ومن المفيد الحصول على التآثرات المطلوبة لتمييز التآثرات غير المطلوبة وللتوقي منها.

ثمّة نوعان رئيسان للتآثرات الدوائية هما:

1. *التآثر الديناميكي الدوائي*: يعمل كل من الدوائين على المقر المستهدف للتأثير السريري ويبدي كلاهما تآزراً synergism أو تضاداً antagonist. وقد تؤثر الأدوية على المُستَقبِلات نفسها أو على مُستَقبِلات مختلفة أو على عمليات، متواسطة لنتائج بيولوجية متشابهة. تتضمن الأمثلة

ما يلي: الكحول + البنـــزوديازيبين (لإحداث التهدئة sedation)، المورفين + النالوكسون (لمعاكسة فرط الجرعة الأفيونية)، الريفامبيسين + الأيزونيازيد (توليف فعال مضاد للسل).

2. *التآثر الحرائكي الدوائي*: تتآثر الأدوية بعيداً عن المقر المستهدف وتُبدِّل التراكيز البلازمية (والنسج الأخرى) بحيث يتبدّل مقدار الدواء عند المقر المستهدف للتأثير السريري، فمثلاً يُنقِص التحريض الإنزيمي بتأثير الريفامبيسين التركيز البلازمي للوارفارين؛ يرفَع التثبيط الإنزيمي بتأثير السيبروفلوكساسين ciprofloxacin تركيز الثيوفيلين.

قد يؤدي التآثر إلى تضاد antagonism أو تآزر.

التضاد Antagonism يحدث عندما يُعاكس فعل أحد الأدوية فعل الدواء الآخر. يمتلك الدوران تأثيرات ديناميكية دوائية متعاكسة ببساطة، ومثال ذلك، يُظهر الهيستامين والأدرينالين تضاداً فيزيويوجياً أو وظيفياً على القصبات؛ أو يتنافس الدواءان على المُستَقْبِلة الدوائية نفسها على نحو عكوس reversibly إذ يُظهر الفلومازينيل flumazenil والبنـــزوديازيبينات تضاداً تنافسياً competitive.

للتآزر Synergism[37] نوعان هما:

1. *الجمع summation* أو الإضافة addition يحدث عندما تكون تأثيرات الدوائين اللذين يمتلكان الفعل نفسه مضافة additive، أي، 2 + 2 = 4 (يمتلك محصر المُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا مع المُدِّر الثيازيدي تأثيراً مضافاً مضاداً لفرط ضغط الدم).
2. *التأييد potentiation* يحدث عندما يزيد أحد الدوائين من فعل الآخر أي، 2 + 2 = 5. كثيراً ما يمتلك كلٌ من الدوائين الفعل المعنـــي (تريميثوبريم trimethoprime مع سلفوناميد) وكثيراً ما يفتقد أحد الدوائين للفعل المعنـــي (بنـــزيرازيد benserazide مع الليفودوبا)، أي، 0 + 2 = 5.

[37] كلمة إغريقية: معاً syn، يعمل ergos.

استعراف التآثرات الدوائية الكامنة

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG INTERACTIONS

يمكن أن تتآثر الأدوية في أي مرحلة عند خلطها مع الأدوية الأخرى في مستحضر صيدلانـــي أو تتآثر سريرياً، ومثال ذلك، التسريب الوريدي i.vi infusion أو في المحقنة syringe وحتـــى اطراحها النهائي كما هي أو كمستقلبات. وعندما يضاف دواء إلى نظام دوائي قائم يمكن للطبيب تقييم إمكانات التآثر بالتفكير المنطقي خلال التتالي الاعتيادي للعمليات التـــي يخضع لها الدواء والمعنونة باكراً في هذا الفصل، إذ قد تحدث التآثرات كما يلي:

- خارج الجسم،
- عند مقر الامتصاص،
- أثناء التوزع،
- على المُستَقْبِلات أو على أجهزة الجسم (التآثرات الديناميكية الدوائية)،
- أثناء الاستقلاب،
- أثناء الاطراح.

التآثرات خارج الجسم

INTERACTIONS OUTSIDE THE BODY

تقدّم السوائل الوريدية نطاقاً خاصاً للتآثرات (التنافرات incompatibilities) عند إضافة الأدوية إلى مستودع reservoir المحقنة syringe لعدد من الأسباب. غالباً ما تكون حموضاً عضوية ضعيفة أو أُسساً. وهي غير ذوابة عادةً، ولابدّ لكي تذوب من تحضيرها كأملاح. وببساطة، يمكن أن يؤدي مزج محاليل الأملاح إلى عدم الثبات الذي قد يكون واضحاً أو غير واضح من خلال التبدل المرئي في المحلول، مثلاً الترسّب. إضافةً إلى امتلاك المحاليل لقدرة دارئة buffering ضئيلة فتتبدّل الباهاء pH سريعاً مع الأدوية المضافة. وقد يؤدي تخفيف الدواء في سائل المستودع أيضاً إلى نقصان الثبات stability.

يمكن أن ينتج فقدان كبير للفاعلية potency بسبب التنافر incompatibility بين سائل التسريب والدواء المضاف إليه. وتعدّ مسائل التنافر معقدة ولكن المصادر النوعية

للمعلومات متاحة في الأوراق المطبوعة للمصنّعين وكتيّبات الوصفات أو من صيدلية المستشفى (إذ ينبغي القيام بهذه الإضافة منطقياً). يجب اتخاذ القرار العام بمشورة هذه المصادر قبل إضافة الدواء إلى سائل التسريب أو مزجه في المحقنة syringe.

قد يسبب تركيب الأدوية المخلوطة **Mixing drugs** في المحقنة syringe من أجل الحقن تآثراً، فقد يحتوي أنسولين بروتامين الزنك protamine zinc insulin مثلاً على زيادة من البروتامين الذي يرتبط مع الأنسولين الذواب المضاف ويُنقص التأثير العاجل للجرعة.

التآثرات في مقر الامتصاص
INTERACTIONS AT SITE OF ABSORPTION

ثمة فُرَص في البيئة المعقدة للمعى للأدوية كي تتداخل interfere مع بعضها بطريقة مباشرةً وغير مباشرةً عن طريق تبديل فيزيولوجيا المعى. وغالباً ما تكون النتيجة مُخلّة بالامتصاص.

يعد التآثر الكيميائي المباشر Direct chemical iteraction في المعى سبباً هاماً في إنقاص الامتصاص. تشكل مضاداتُ الحموضة antacids التي تحتوي الألومنيوم والمغنـزيومَ معقداتٍ لا ذوّابة مع التراسيكينات والحديد والبريدنيزولون prednisolone ويحتوي اللبن كمية كافية من الكالسيوم لتبرير تجنبه كبند رئيسي من النظام الغذائي عند تناول التراسيكلينات. يتداخل الكوليستيرامين cholestyramine مع امتصاص الليفوتيروكسين levothyroxine، والديجوكسين وبعض الأدوية الحمضية، ومثال ذلك، الوافارين warfarin. تُنقص السكرالفات sucralfate من امتصاص الفنيتوين phenytoin. وتعتمد تآثرات هذا النمط على وجود الدوائين في المعدة في الوقت نفسه، ويمكن منعها عندما يجري فصل الجرعتين بمدة ساعتين على الأقل.

يمكن تبديل حركية المعى بوساطة الأدوية Cut motility may be altered by drugs. إن إبطاء الافراغ المعدي، ومثال ذلك، المسكنات الأفيونية، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (التأثير المضاد للمُسكارين)، قد يؤجل امتصاص الأدوية الأخرى وينقصه. تُنقص المسهلات purgatives الزمن المستغرَق في الأمعاء الدقيقة وتعطي فرصة أقل لامتصاص المواد القليلة الذوبان مثل الستيرويدات الكظرية والديجوكسين.

التبدلات في النبيب المعوي Alterations in gut flora بتأثير مضادات المكروبات قد تقوي مضادات التخثر الفموية عبر إنقاص التخليق الجرثومي للفيتامين K (غالباً بعد إعطاء مضادات المكروبات فموياً وبجرعات كبيرة فقط كما في معالجة الملوية البوابية *Helicobacter pylori*).

تتمثّل التآثرات خارج المعى باستخدام الهيالورونيداز لتعزيز انتشار الحقن تحت الجلد *s.c.injection* وبإضافة مضيِّقات الأوعية، ومثال ذلك، الأدرينالين، والفيليبريسين felypressin إلى المبنّجات أو المخدرات الموضعية لتأجيل الامتصاص وإطالة التبنيج أو التخدير الموضعي على نحو مفيد.

التآثرات أثناء التوزّع
INTERACTIONS DURING DISTRIBUTION

قد تسهم الإزاحة من مقرات ارتباط البروتينات البلازمية Displacement from plasma protein binding sites بالتفاعل الضائر. فيمكن للدواء الذي يرتبط بالبروتين بدرجة كبيرة أن يزاح من مقر ارتباطه بوساطة دواء منافس مَمّا يرفع من التركيز الحرّ (والفعال فارماكولوجياً) للدواء الأول. ومهما يكن، يُعَد الدواء غير المرتبط متاحاً للتوزع بعيداً عن البلازما ومتاحاً للاستقلاب والاطراح. وتكمن النتيجة الشائعة في العودة السريعة للتركيز الحرّ للدواء المُزاح قريباً من قيمته الأصلية ويكون أي تأثير إضافي عابراً.

ثمة آلية ثانية تعمل غالباً لكي يصبح تآثر الإزاحة هاماً سريرياً: إذ يمكن أن تسبب فالبروات الصوديوم sodium valproate سمية للفينتوين phenytoin لأنها تزيح الفنيتوين من مقر ارتباطه على ألبومين البلازما وتثبِّط استقلابه. وعل نحو مشابه يزيح الأسبرين والبروبنسيد probenecid (وربما الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية الأخرى) ضادّة حمض الفوليك أي الميثوتريكسات methotrexate من مقر ارتباطها البروتينـي وينقصان معدّل إفرازه الفعال active secretion

من النبيبات الكلوية؛ وتعد النتيجة سمية خطيرة بالميثوتريكسات.

يُزاح البيليروبين من البروتين الرابط له بفعل السلفونامدات، والفيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السينية X-ray contrast media أو الإندوميثاسين؛ قد يسبب هذا اختطاراً هاماً باليرقان النووي kernicterus عند الوليد neonate حيث تعد القدرة على استقلاب البيليروبين غير ناضجة immature لديه.

وقد يأخذ التآثر المباشر بين الأدوية مجراه في البلازما، ومثال ذلك، البروتامين protamine مع الهيبارين؛ والديفيروكسامين desferrioxmine مع الحديد iron؛ وثنائي المركابرول dimercaprol مع الزرنيخ arsenic (جميعها مفيدة).

قد تسبب **الإزاحة من الارتباط النسيجي Displacement from tissue binding** تأثيرات غير مرغوبة عند إعطاء الكينيدين quinidine لمرضى يتناولون الديجوكسين إذ قد يتضاعَف التركيز البلازمي للديجوكسين لأن الكينيدين يزيح الديجوكسين من مقرات ارتباطه في النسيج (وكذلك من بروتينات البلازما). وعلى كل حال، يسهم مثل هذا التآثر بسبب الإزاحة من بروتينات البلازما بآلية إضافية في التأثير الإجمالي، حيث يُخِلّ الكينيدين أيضاً بالاطراح الكلوي renal excretion للديجوكسين.

التآثرات المباشرة على المُستَقبِلات أو على أجهزة الجسم

INTERACTIONS DIRECTLY ON RECEPTORS OR ON BODT SYSTEMS

يتضمّن هذا التصنيف للتآثرات الديناميكية الحيوية تآثرات نوعية بين الأدوية على المُستَقبِلة نفسها، وتتضمن تآثرات أقل دقةً تكتنف العضو أو الجهاز نفسه في الجسم؛ ويتبدّل فعل الدواء بالنتيجة مهما يكن التوضُّع دقيقاً.

يوفِّر **الفعل على المُستَقبِلات Action on receptors** أمثلة ضخمة. وتُشاهَد التآثرات النافعة مع فرط الجرعة overdose، كاستخدام النالوكسون naloxone لمعالجة فرط جرعة المورفين (المُستَقبِلة الأفيونية)، والأتروبين لمعاكسة مضاد الكولينستراز anticholinestrase، أي التسمم بمُبيد حَشَري insecticide poisoning (مُستَقبِلة الأستيل كولين)، والأيزوبروتيرينول isoproterenol (إيزوبرينالين) لمعالجة الجرعة المفرطة من محصر المُستَقبِلة الأدرينية – البيتا (المُستَقبِلة الأدرينية – البيتا β-adrenoceptor)، والفنتولامين phentolamine من أجل تآثر مثبِّط أوكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitor – مع المُحاكي الودّي sympathomimetic (المُستَقبِلة الأدرينية – الألفا α-adrenoceptor).

تتضمن التآثرات غير المطلوبة فقدان التأثير المضاد لفرط ضغط الدم لمحصرات البيتا β-blockers عند تناول أدوية الزكام common cold التـي تحتوي الإفيدرين ephedrine، أو الفينيل بروبانولامين phenylpropanolamine أو الفينيليفرين phenylephrine، وغالباً من دون علم الطبيب؛ يُعَدّ فعلها الناهَض على المُستَقبِلة الأدرينية – الألفا α–adreneoceptor غير مُقَيَّد لدى المرضى المُحصَري البيتا β-blocked.

الأفعال على أجهزة الجسم Actions on body systems

توفِّر نطاقاً لتنويعة من التآثرات. وتُظهِر القائمة التالية شيئاً من مجال الاحتمالات؛ وقد توجد غيرها في حسابات الأدوية الإفرادية:

محصرات المُستَقبِلة الأدرينية – البيتا تفقد بعض النجاعة المضادة لفرط الضغط عندما تعطى معها الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، ولا سيّما الاندوميثاسين؛ يتضمَّن التأثير تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية بوساطة الكلية مما يؤدي لاحتباس الصوديوم.

مدرات البول Diuretics، ولاسيما العروية loop، تفقد نجاعتها إذا ما أُعطيت مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs؛ وقد تتضمن الآلية تثبيطاً لتخليق البروستاغلاندين كما سبق.

إضافات البوتاسيوم Potassium supplements التـي تعطى مع المدرات المحتفظة بالبوتاسيوم، ومثال ذلك، الأميلوريد amiloride، والسبيرونولاكتون spironolactone، أو مع مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE-inhibitors قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia الخطير.

الديجوكسين هو أكثر فعالية، ولكنه أكثر سمية بوجود نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia الذي قد يحدث بتأثير مُدرات الثيازيد أو مُدرات العُروة loop.

الفيراباميل Vrapamil المعطى وريدياً مع مُحصِر بيتا، مثل الأتينولول atenolol لأجل تسرع القلب فوق البطيني supraventricular، قد يسبب بطء قلب bradycardia خطير حيث يؤجِّل الدواءان النقل الأذيني البطيني atrioven-tricular conduction.

الثيوفيلّين يقوي التأثيرات الأدرينية البيتا، للسالبوتامول salbutamol مثلاً، وقد يحدث اضطراب نظم قلبي أثناء معالجة الربو.

سمية *الليثيوم* قد تحدث إذا أعطي معه مُدر ثيازيدي؛ عندما يزداد نفاد depletion الصوديوم وارتشاف الليثيوم بوساطة النبيب الكلوي الداني proximal ويزداد تركيزه البلازمي.

الأدوية المخمِّدة للجهاز العصبي المركزي التي تتضمن البنزوديازيبينات، ومضادات الهيستامين على المُستَقبِلَة H_1-، والكحول، والفينوتيازينات phenothiazines، والأدوية المضادة للصرع، تتآثر مع بعضها لتزيد تأثيراتها المهدئة.

مُدرات العروة loop diuretics والمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية هي سامة للأذن ototoxic بالجرعات الكبيرة؛ تزداد فرصة الحَدث الضائر عند إعطائهما معاً.

التآثرات أثناء الاستقلاب

INTERACTION DURING METABOLISM

التحريض الإنزيمي Enzyme induction بتأثير الأدوية والمواد الأخرى يُسَرِّع الاستقلاب ويُعَدُّ سبباً للفشل العلاجي وفيما يلي بعض الأمثلة على ذلك:

يزداد استقلاب *الستيرويدات المانعة للحمل الفموية* عند إضافة محرِّض للإنزيمات كالفنتوين phenytoin، وقد حَدَث الحمل غير المخطط له unplanned (يكسب الأطباء دعوى الإهمال على نحو ناجح باستمرار).

يمكن استعمال مانع الحمل الفموي الاستروجيني القوي المحتوى بهذه الحالة (أو استخدام طريقة بديلة مانعة للحمل)؛ لا يُعَد المحتوى الإستروجيني زائداً على نحو كافٍ عندما يحدث نزف يتخلّل العلاج. يزداد استقلاب البروجستيرونات progestogens أيضاً بسبب تحريض الإنزيمات.

ضبط الفعل المضاد للتخثر بالوارفارين warfarin يعتمد على حالة ثبات الإزالة بوساطة الاستقلاب. ويؤدي تحريض الإنزيمات إلى استقلاب سريع للوارفارين، ونقصان الضبط المضاد للتخثر والخطر من حدوث الخُثار thrombosis. وبالعكس، عندما يكون التضبيط المضاد للتخثر للمريض ثابتاً على الوارفارين مع العامل المحرِّض للإنزيمات، ثمة خطر من النــزف haemorrhage بسبب إيقاف العامل المُحَرِّض لأن الوارفارين يُزال عندئذ بمعدل أبطأ.

ابتلاع الكحول المزمن يسبب تحريضاً للإنزيمات ممّا يشرح تحمُّل tolerance المبنِّجات أو المخدرات الهيدروكربونية والتولبوتاميد tolbutamide المشاهَد لدى الكحوليين.

السكلوسبورين Ciclosporin يُستقلَب على نحو شامل؛ وقد ينقص تركيزه في الدم بسبب تحريض الإنزيمات بوساطة الريفامبيسين مع خطر كَبت المناعة غير الكافي الذي يشكل خطراً على العضو المغروس أو طُعْم نقي العظم organ or marrow transplant.

تثبيط الإنزيم بتأثير الأدوية يقوي الأدوية الأخرى التي تُزال فعاليتها عبر الاستقلاب، مما يحدث تفاعلات ضائرة. وتظهر الأمثلة لاحقاً وسيلاحَظ أن مثبطات نظائر الإنزيم isoenzymes للسيتوكروم الصغرورية P450 هي الشكل السائد. وتُذكَر الأدوية التي تتآثر معها أيضاً ولكن القائمة غير كاملة، وينبغي وجود وعي عام حول احتمال التثبيط الاستقلابي عند استخدام الأدوية التالية:

السيميتيدين Cimetidine يُعَدّ مثبطاً للعديد من نظائر إنزيمات السيتوكروم P450 مما يقوي عدداً كبيراً من الأدوية التي عادة ما تُستقلَب بوساطة هذا النظام، وعلى نحو ملحوظ، الثيوفيلّين، والوارفارين، والفينتوين phenytoin والبروبرانولول propranolol وقد يحدث تثبيط الاستقلاب حتى 50% اعتماداً على الدواء المتآثر عند تناول 2000 ملغ/ يوم من السيميتدين.

الإريثروميسين Erythromycin يثبط نظير إنزيم السيتوكروم P450 ويُخِلّ باستقلاب الثيوفيلين، والوارفارين، والكاربامازيبين carbamazepine والميثيل بريدنيزولون methylprednisolon. ويبلُغ متوسط نقصان تصفية الدواء 20 - 25%.

مضادات المِكروبات الكينولونية Quinolone antimicrobials تثبط نظائر إنزيمات نوعية للسيتوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الميثيل زانثينات methylxanthines، وهكذا تَنْقُص تصفية الثيوفيلين بوساطة السيبروفلوكساسين ciprofloxacin.

مثبطات أكسيداز أحادي الأمين Monoamine oxidase inhibitors (MAOI) لا تُعَدّ انتقائية تماماً لأكسيداز أُحادي الأمين MAO وتُخِلّ باستقلاب مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات وبعض محاكيات الودي، ومثال ذلك، الفينيل بروبانولامين، والأمفيتامين amphetamine، وتُخِلّ أيضاً باستقلاب المسكنات الأفيونية، ولاسيمّا البيتيدين pethidine، وتخل باستقلاب المركابتوبورين mercaptopurine.

فالبروات الصوديوم لا تبدو مثبطةً نوعية وتُخِلّ باستقلاب الفنتوين phenytoin، والفينوباربيتون والبريميدون primidone.

مثبطات إسترداد السيروتونين النوعية Serotonin specific reuptake inhibitors (راجع الفصل 19).

الآلوبورينول Allopurinol يثبط أكسيداز الزانثين xanthine oxidase نوعياً ولذا يمنع استقلاب الآزاثيوبرين azathioprine إلى المركابتوبورين mercaptopurine (مع سمية خطيرة ممكنة الحدوث).

التآثرات أثناء الاطراح

INTERACTIONS DURING EXCRETION

تحدث في الكلية تآثرات هامة سريرياً منها ما هو نافع ومنها ما هو ضار جداً.

التداخل مع الانتشار المُنفعل Interference with passive diffusion يمكن إنقاص عودة امتصاص reabsorption الدواء عبر النبيب الكلوي renal tubule، وزيادة اطراحه، بتبديل باهاء pH البول (انظر فرط جرعة الدواء Drug overdose).

التداخل مع النقل الفعال Interference with active transport تمر الحموض العضوية من الدم إلى البول من خلال النقل الفعال عبر الظهارة epithelium النبيبية الكلوية. ويُطرَح معظم البنسلين بهذا الطريق. ويتنافَس البروبنسيد Probenecid، وهو حمض عضوي، مع البنسلين بنجاح على نظام النقل هذا، وقد يُستعمل لإطالة فعل البنسلين عندما يُعَدّ الإعطاء المتكرر غير عملي كما في الأمراض المنقوله جنسياً، حيث يُعَدّ الامتثال ضعيفاً ورديء السمعة. إنّ التداخل مع الاطراح الكلوي للميثوتريكسات methotrexate بوساطة الأسبرين، وللزيدوفودين zidovudine بوساطة البروبنسيد وللديجوكسين بوساطة الكينيدين، يسهم في التآثرات الضارة مع هذه التوليفات بقوة.

دليل القراءة الاضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Chamberlain G 1991 The changing body in pregnancy. British Medical Journal 302: 719–722
Ito S 2000 Drug therapy for breast-feeding women. New England Journal of Medicine 343: 118–126
Koren G, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. New England Journal of Medicine 338: 1128–1137
Pirmohamed M 2001 Pharmacogenetics and pharmacogenomics. British Journal of Clinical Pharmacology 54: 345–357
Report 1997 Medication for older people. Royal College of Physicians, London
Rolf S, Harper N J N 1995 Ability of hospital doctors to calculate drug doses. British Medical Journal 310: 1173
Roses A D Pharmacogenetics and future drug development and delivery. Lancet 355: 1358–1361
Strauss S E 2001 Geriatric medicine. British Medical Journal 322: 86–88
Tucker G T 2000 Chiral switches. Lancet 355: 1085–1087

8

التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضائرة

Unwanted effects and adverse drug reactions

الملخص

- الخلفية Background
- التعاريف Definitions
- التسبيب Causation: درجات الإدانة.
- التيقظ الدوائي Pharmacovigilance والوبائيات الدوائية Pharmacoepidemiology
- التصنيف Classification
- الأسباب Causes
- الأرجيّة في الاستجابة للدواء.
- تأثيرات الإعطاء المطوّل: سمية العضو المُزمنة.
- الآثار الضائرة على التوالد أو الإنجاب.

الخلفية Background

شفيتُ البارحة من مرضي
فقد متُّ الليلة الماضية من طبيبي[1].

إنّ الطبيعة معتدلة، أي لا تملك "نوايا" تجاه البشر، ومع ذلك فهي ليست الأفضل لديهم عادةً. يُقرِّر الجنس البشري رغبته لتفادي المعاناة من الموت، وبأن بعض التأثيرات البيولوجية للأدوية مرغوبة (علاجية) وبعضها غير مرغوبة (ضائرة). وإضافةً لهذا التقسيم الاعتباطي الذي ليس له قواعد بيولوجيةَ أساسية، يجري تعزيز التأثيرات غير المرغوبة وحتى إحداثها بوساطة عوامل غير دوائية عديدة جداً. وبسبب هذا النوع من العوامل يجب القيام بمحاولات تضع في حسبانها التخفيف من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية.

ثمّة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة للمرض تسبب هي نفسها مقداراً خطيراً من المرض (التفاعلات الضائرة)، يتراوح من مجرد عدم الملائمة inconvenience إلى العجز الدائم والموت.

يكره المرضى إمكانية أن تسبب لهم الأدوية بالمرض أيضاً (ولاسيما عندما لا يجري إخطارهم) لأن القصد من الأدوية هو تفريج المعاناة. لذا لا بدَّ من معرفة مدى المرض الذي تحدثه ولماذا، وهكذا يمكن القيام بالإجراءات الوقائية.

لا يكفي قياس وقوع التفاعلات الضائرة للأدوية وطبيعتها ووخامتها، على الرغم من كون المعطيات الدقيقة مفيدةً بوضوح. ولا بدّ من أن نضع بالحسبان أو أن نحاول مراعاة التأثيرات التي يمكن تجنبها (عبر الاختيار والاستعمال الحاذق) والتي لا يمكن تفاديها (المتأصِّل inherent في الدواء أو المريض). ويمكن أيضاً أن تكون الآثار الضائرة المختلفة مسألةً ذات درجة مختلفة لأناس مختلفين.

ولا بدّ من تقييم طُرُز التفاعلات الضائرة بعضها تجاه الآخر إذ لا يوجد أمل من إزالة جميع الآثار الضائرة للأدوية. وقد يسبب أحد الأدوية على نحو متكرر تأثيرات مَرَضية صُغرى ولكنه لا يُهَدِّدُ الحياة، ومع ذلك لا يحبِّذ المرضى هذا وقد يتناولونه على نحو غير منتظم مما يسبب الضرر الذاتي لهم. وقد يكون تناول دواء آخر مُرضياً بحيث يتناوله المرضى على نحو متسِّق مع المنفعة، ولكن يندر أن يقتل شخصاً ما. ومن غير الواضح ما هو الدواء الذي يعد الأفضل.

يكون بعض المرضى، مثلاً، المصابين بقصة أرجية allergy

[1] من، العلاج أسوأ من المرض Matthew Prior (1664-1721).

أو الذين لديهم تفاعلات سابقة تجاه الأدوية أميَل للإصابة بتفاعل ضائر آخر بمقدار قد يصل إلى أربعة أضعاف، وهكذا لا يكون وقوع التفاعل الضائر متساوياً. ومن المفيد أيضاً اكتشاف أسباب التفاعلات الضائرة، ويمكن استعمال مثل هذه المعرفة لجعل التفاعلات غير القابلة للتجنّب الآن قابلةً لذلك.

يمكن أن تُنقص الآثار الضائرة القابلة للتجنُّب من خلال الوصف الأحذَق للدواء، وهذا يعنـي أنه يجب أن يجد الأطباء وقتاً أفضل، من بين جميع المطاليب الأخرى من وقتهم، لفهم الأدوية وفهم مرضاهم والأمراض التـي تصيب مرضاهم كذلك.

التعاريف Definitions

يُعد العديد من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية تافهاً طبياً، والأفضل تثبيت مصطلح *التأثيرات* (الآثار) *الجانبية* side-effects من أجل التأثيرات الصغيرة من أحداث/تأثيرات النمط A بغرض تجنُّب التضخيم في أشكال المرض المُحَرَّض بالدواء.

ينبغي أن ينحصر تعريف مصطلح **التفاعل الضائر Adverse reaction** بما يلي: التأثيرات الضارّة harmful والمزعجة الخطيرة التـي تحدث بجرعات يقصد منها التأثير العلاجي (الذي يتضمن التأثير الوقائي أو التشخيصي) ويستدعي إنقاص الجرعة أو سحب الدواء و/أو التنبؤ بالمخاطر في الإعطاء المُستَقبلي؛ تعد التأثيرات بهذا الترتيب هامةً في تقييم المرض المحرَّض بالدواء في المجتمع.

السمية Toxicity تنطوي على فعل مباشر للدواء عادةً بالجرعة العالية، الضارة بالخلايا، ومثال ذلك، ضرر الكبد من فرط جرعة الباراسيتامول، وضرر العصب القحفي الثامن من الجنتاميسين. تعد جميع الأدوية من أجل الغايات العملية سامةً بالجرعة المفرطة التـي يمكن أن تكون مُطْلَقَة أو نسبية؛ قد تعطى الجرعة المعتادة في الحالة الأخيرة ولكنها قد تكون سامة بسبب الشذوذ المُستبطِن في المريض، كالمرض الكلوي. وتُعَدّ التطفيرية mutagenicity والسرطنة carcinogenicity والإمساخ teratogenicity (أنظر الفهرس) حالات خاصة من السمية.

التأثيرات الثانوية Secondary effects هي عقابيل غير مباشرة للفعل الأولي للدواء والأمثلة هي: عوَز الفيتامين أو العدوى الانتهازية التـي قد تحدث عند مرضى يتبدَّل لديهم النبيت flora المعوي الطبيعي بتأثير المضادات الحيوية؛ عدم تحمّل الديجوكسين بسبب نقص بوتاسيوم الدم المحرَّض بمدرّ بولي.

عدم التحمّل Intolerance يعنـي عتبة منخفضة تجاه الفعل الديناميكي الدوائي الطبيعي للدواء. يتفاوت الأفراد كثيراً في استعدادهم تجاه الأدوية ويعد الأفراد عند أحد أطراف منحنى التوزع الطبيعي غير متحملين للأدوية ومتحملين عند الطرف الآخر.

التحساس الذاتـي Idiosyncrasy (راجع علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics) ينطوي على تفاعل شاذ كيفي ومتأصِّل تجاه الدواء وغالباً بسبب الشذوذ الجينـي مثل البرفيرية prophyria.

التسبيب: درجات الإدانة
Causation: degrees of conviction

تقدم المساهمة المعوَّل عليها في علاقة السبب بالتأثير المشكلة الأكبر في هذا الميدان. تُساعد الدرجات التالية من الإدانة في عَزْو الأحداث الضائرة إلى الأدوية[2]:

- *النهائية Definite*: يُعَد الزمن التالي لتناول الدواء معقولاً؛ يتناسَب الحَدَث event مع ما هو معروف عن الدواء؛ يتوقف الحدَث بإيقاف الدواء؛ يعود مع استئناف إعطاء الدواء. (قلّما ينصح به).
- *الاحتماليَّة Probable*: يُعَد الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحَدَث مع ما يُعرَف عن الدواء؛ يتوقف الحدَث بإيقاف الدواء؛ الحدَث غير موضَّح على نحو معقول عبر مرض المريض.
- *الممكنة Possible*: يعد الزمن التالي معقولاً؛ يتناسَب الحَدَث

[2] Journal of the American Medical Association 1975, 234: 1236.

مع ما يُعرَف عن الدواء؛ يمكن أن ينتُج الحدَث سريعاً عن مرض المريض أو عن معالجة أخرى.

- *الشرطية Conditional:* يعدُّ الزمن التالي معقولاً؛ لا يتناسب الحدث مع ما يعرف عن الدواء، قد لا يفسّر الحدث تفسيراً معقولاً بمرض المريض.
- *مشكوكٌ بها Doubtful*: لا يُلَبِّـي الحدَث المعايير السابقة.

تمييز التفاعلات الدوائية الضائرة Recognition of adverse drug reactions. يجب أن تُراعى إمكانية السبب الدوائي عند وقوع حدث غير متوقع ليس له سبب واضح. ويُعَدّ التمييز بين التقدُّم الطبيعي للمرض والتدهوُر المُحَرَّض بالدواء تحدّياً من نوع خاص إذ قد يثير الصوديوم في المستحضرات المضادة للحموضة فشلاً قلبياً، وقد تُحَرِّض مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات نوبات صرعية، وقد يُحْدَث التشنج القصبـي bronchospasm بوساطة الأسبرين عند بعض الربويين asthmatics.

التيقظ الدوائي والوبائيات الدوائية

Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology

الطرق المبدئية لجمع المعطيات حول التفاعلات الضائرة (التيقظ الدوائي) هي:

- *الدراسات التجريبية Experimental studies*، أي التجارب العلاجية الرسمية من المراحل 1 – 3. توفّر هذه التجارب معطيات يُعَوَّل عليها فقط حول الأحداث الأشيع حيث أنها تكتنف أعداداً صغيرة نسبياً من المرضى (مئات)؛ إنها تكشف عن وقوع يصل حتـى 1/200.
- *دراسات المشاهَدة Observational studies*، حيث يُراقِب الدواء وَبائياً ضمن شروط الاستعمال الطبيعي في المجتمع، أي الوبائيات الدوائية. تتضمن التقنيات المستعملة في دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) الدراسة الأترابية المشاهدة observational cohort study ودراسة الحالة ذات الشاهد case-control study. ولقد وصفت هذه الأنظمة في الفصل الرابع.

العلّة المحرَّضة بالدواء

DRUG – INDUCED ILLNESS

يمكن تحليل اكتشاف العلة المُحَرَّضة بالدواء كما يلي[3]:

- الدواء الذي كثيراً ما يُحرّض علةً غير نادرة: ويميل هذا التأثير للكشف من خلال المراقبة السريرية أثناء ترخيص التجارب العلاجية الرسمية (قبل التسويق) ويجري التخلّي عن الدواء دائماً على وجه التقريب؛ لكن، يُستبعَد بعض المرضى على نحو طبيعي من مثل هذه التجارب كالمرأة الحامل، حيث يجري التحرّي لاحقاً.
- الدواء الذي نادراً ما يحرّض علةً غير شائعة: يميل هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف.
- الدواء الذي قلّما يحرّض علةً غير نادرة: يميل هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف قبل إطلاق الدواء للوصف العام؛ ينبغي تحرّي التأثير من خلال المراقبة السريرية غير الرسمية أو أثناء أي ترصُّد بعد التسجيل وتعزيزه عبر دراسة الحالة ذات الشاهد case-control study (راجع الفصل الرابع)، ومثال ذلك، الكلورامفنيكول وفقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia؛ والبراكتولول والمتلازمة المخاطية العينية الجلدية oculomucocutaneous syndrome.
- الدواء الذي كثيراً ما يحرض علةً غير شائعة: لن يُكتَشَف هذا التأثير عبر المراقبة السريرية غير الرسمية. قد يُكتَشَف في التجارب العلاجية الرسمية وفي دراسات الحالة ذات الشاهد إذا كان شائعاً جداً، ولكنه قد يتطلب دراسات الأتراب المشاهدة عندما يكون شائعاً على نحو معتدل فقط، ومثال ذلك، تأثيرات اضطراب النَظْم المُحرَّض proarrhythmic بالأدوية المضادة لاضطراب النظم antiarrhythmic.
- الآثار الضائرة ووقوع العلة بالدواء ضمن مجال متوسط: قد تلزم لكلٍ من دراسة الحالة ذات الشاهد والدراسات الأترابية cohort.

يمكن اكتساب بعض الانطباع حول ملامح العلة المُحرَّضَة بالدواء من الإحصاءات التالية:

---

[3] نقلاً من: Jick H 1977 New England Journal of Medicine 296: 481-485.

- تسبب التفاعلات الضائرة 2-3% من الاستشارات في الممارسة العامة.
- تُشكِّل التفاعلات الضائرة 5% من جميع الإدخالات إلى المستشفيات.
- يُعَدّ معدَّل الوقوع incidence الإجمالي لدى مرضى المستشفى الداخليين 10 – 20% مع إمكانية إطالة الإقامة في المستشفى لدى 2 – 10% من مرضى الأجنحة الطبية الوجيزة.
- أظهرت مراجعة لسجلات التحري عن أسباب الوفاة في مقاطعة تعداد سكانها 1.19 مليون (المملكة المتحدة) في الفترة 1986– 1991 أن ما بين 3277 تحقيقاً عن الوفاة، كان عشرة منها بسبب الأخطاء في وصف الدواء وحدثت 36 بوساطة التفاعلات الدوائية الضائرة[4]. ومع ذلك، اتُّهِمَ 17 طبيباً في المملكة المتحدة بالقتل غير العَمْد manslaughter في التسعينات 1990s مقارنةً مع اثنين في العقدين السابقين، انعكاساً للاستعداد الأكبر لدعوة الشرطة أو المقاضاة[5].
- العوامل المؤهِّبة: العمر فوق 60 عاماً أو أقل من شهر واحد، والإناث female، والتاريخ السابق للتفاعل الضائر، والمرض الكبدي أو الكلوي.
- تحدث التفاعلات الضائرة الأشيع في الأيام المبكرة للمعالجة (الأيام 1 – 10).

لا بدَّ من تفادي المواقف المتطرفة الخطيرة أو الإنهزامية. يعد الكثير من المعالجات خطيراً، ومثال ذلك، الجراحة، والصدمة الكهربائية، والأدوية، ومن غير الرشيد قبول اختطارات الجراحة من أجل الحصيات الصفراوية أو الفتق hernia وأن نرفض قبول أي اختطار من جميع الأدوية بسبب حالات الخطر بالمقابل.

إنّ العديد من المرضى الذين يُعتقَد أن موهم قد حدَث بتأثير الأدوية جزئياً أو كلّياً هم من المرضى على نحو خطير سابقاً؛ قد نقوم بالاختطارات المُبرَّرَة على أمل مساعدتهم؛ يمكن أن يحصل الخطأ غير المعلوم في مثل هذه الحالات ضد المريض. ومن جهة أخرى، لا يوجد شكٌ في قابلية تفادي بعض هذه الحوادث. وعادةً ما تتوضح كثيراً قابلية التجنب avoidabiltiy عند مراجعة سلوك المعالجة بعد الوفاة، أي بإدراك طبيعة الكارثة بعد وقوعها مقارنةً مع مجريات زمن حدوثها.

قال السّير[6] Anthony Carlisle، في أوائل النصف الأول من القرن التاسع عشر "يُعَدّ الطب فنّاً وُجِدَ بالحَدْس conjecture وجرى تحسينه القَتْل العمد murder". على الرغم من التقدم السريع للطب، لا تزال توجد حلقة من الحقيقة في ذلك التصريح لأي شخص يُتابِع إدخال الأدوية الجديدة ويلاحظ طريقة ظهور التقارير حول التأثيرات السمية الخطيرة بعد كلّ الحماس الباكِر لها. ويكمُن التحدّي في إيجاد النُظُم الحالية لتحري التفاعلات الضائرة التـي أتت إلى الوجود وتجنبها على نحو كبير مع اليقظة من خلال كوارث التاليدومايد thalidomide، والبراكتولول practolol والبنوكسابروفين benxoaprofen (راجع الفصل 5)؛ يزداد تعقيد هذه النظم الآن كجزء فعال من تطوير الأدوية.

كان "قتل الديجيتال للناس" وهذه حقيقة، علامةً خَفية أخرى حول هذا الخلل العلاجي. وضع William Withering عام 1785 قواعد لاستعمال الديجيتال وما زالت مفيدة حتـى اليوم. وأدى إهمال هذه القواعد في معاناة لا لزوم لها للمصابين بفشل القلب لأكثر من قرن حتـى أُعيد اكتشاف المعايير العلاجية. يمكن لأي دواء كثير الاستعمال أن يضرّ بالفعل.

> ثمّة إجبار مُطْلَق على الأطباء لاستعمال الأدوية التـي تكبدوا عناء تعليم أنفسهم حيالها فقط.

لا تعتمد المعالجة الفعالية على الاختيار الصحيح للأدوية فقط ولكن تعتمد أيضاً على استعمالها الصحيح. وكثيراً ما يجري تناسي الأخيرة ويُدان الدواء ويوصم بعدم الفائدة عندما يستعمل بجرعة أو بطريقة تحول على نحو مطلق دون النتيجة

[4] Ferner RE, Whittington RM 1994 Journal of the Royal Society of Medicine 87: 145-148.

[5] Ferner RE 2000 Medication errors that led to manslaughter charges. British Medical Journal 321: 1212-1216.

[6] قول مشهور من تأييده لاستعمال "منشار النجار البسيط"، في الجراحة.

الناجحة؛ يمكن أن يكون هذا من التأثيرات السلبية الضائرة.

ممارسة عملية كشف التفاعلات الضائرة النادرة
PRACTICALITIES OF DETECTING RARE ADVERSE REACTIONS

جرى في (الجدول 1.8) إعطاء عدد المرضى المطلوبين لإعطاء فرصة جيدة (95%) في كشف تأثير التفاعلات دون خلفية وقوع سابقة والذي يظهر العدد الكبير من المرضى الواجب رصدهم لكشف وقوع الأثر الضائر، حتى المرتفع نسبياً، بافتراض توفر ثلاثة أحداث قبل اتخاذ أي إجراء تنظيمي أو فعل آخر ينبغي القيام به. قد تكون المشكلة في المراتب الكثيرة لمقدار السوء عندما تشبه التفاعلات الضائرة على نحو قريب المرض العفوي ذا الخلفية السابقة من حيث الوقوع في المجتمع.

تحذير Caution يوافق حوالي 80% من الناس غير المتناولين للأدوية على السؤال حول الأعراض (العديدة عادةً) كالتي تكون المعاناة بها كتفاعلات ضائرة أقلّ شيوعاً تجاه الأدوية. ويجري التشديد على هذه الأعراض (أو إنقاصها) عبر إعطاء الغُفل placebo. لذلك قد تعزى كثير من الأعراض (الصغيرة) إلى الأدوية على نحو خاطئ.

التصنيف Classification

يفضّل تصنيف التفاعلات الضائرة للأدوية تحت العناوين التالية:

الجدول 1.8: كشف التفاعلات الضائرة النادرة[7].

الوقوع المتوقّع للتفاعل الضائر	عدد المرضى المطلوبين للحدث 1 حَدث	2 حَدث	3 أحداث
1 من 100	300	480	650
1 من 200	600	960	1300
1 من 1000	3000	4800	6500
1 من 2000	6000	9600	13000
1 من 10000	30000	48000	65000

[7] بالإذن من، متطلبات المأمونية من أجل الاستعمال الأول للأدوية الجديدة. والعوامل التشخيصية لدى الإنسان Geneva .CIOMS (WHO) 1983.

تحدث التفاعلات (المُزادَة) **نمط A** لدى أي شخص عند إعطاء مقدار كافٍ من الدواء لأنها تعزى إلى زيادة التأثيرات الديناميكية الدوائية الطبيعية، القابلة للتكهّن، والمتعلقة بالجرعة. وهي شائعة ويُنقص التدبير الحاذق من وقوعها، ومثال ذلك، نقص ضغط الدم الوضعي، ونقص سكر الدم hypo-lycaemia، ونقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia.

تحدث التفاعلات (العجيبة) **النمط B** عند بعض الأفراد فقط. ولا تُعَد جزءاً من الفارماكولوجيا الطبيعية للدواء، ولا تتعلق بالجرعة وتعزى إلى أوصاف غير اعتيادية للمرضى المتأثرين مع الدواء. وتُعَدّ هذه التأثيرات قابلة للتكهّن إذ تُعرَف الآلية (على الرغم من احتمال كون اختبارات التكهّن باهظة أو غير عملية)، وإلاّ تكون غير قابلة للتكهُّن إفرادياً، على الرغم من إمكانية معرفة الوقوع incidence. يتضمَّن هذا الصنف التأثيرات غير المرغوبة بسبب الشذوذات الموروثة (تَحسُّس ذاتي idiosyncrasy) (انظر علم الوراثة الدوائي) والعمليات المناعية (أنظر الأرجية الدوائية). وتُحسَب هذه من أجل معظم الإماتات fatalities الدوائية.

تحدث التفاعلات (المزمنة) **النمط C** بسبب التعرّض الطويل الأمد، ومثال ذلك، اعتلال الكلية بالمسكنات analgesic nephropathy، وخلل الحركة dyskinesias مع الليفودوبا levodopa.

التأثيرات (المؤجّلة) **النمط D** عقب التعرّض المطوّل،ومثال ذلك، التسرطن carcinogenesis أو عقب التعرّض القصير الأمد في زمن حَرِج، ومثال ذلك، الإمساخ teratogensis.

تفاعلات (نهاية الاستعمال) **نمط E**، حيث يُعَدّ إيقاف المعالجة المزمنة فجائياً جداً، ومثال ذلك، إيقاف الستيرويد الكظري المُسَبِّب لقصور قشر الكُظر الارتدادي، وإيقاف الأفيون opioid المسبب لمتلازمة السحب withdrawal syndrome.

الأسباب Causes

يجب وضع احتمالية السبب الدوائي للحدث بالحسبان دائماً مع وقوع حدث غير اعتيادي أو غير متوقّع دون توضيح

طبيعي بيِّن لدى مريض تناول الدواء سابقاً، ويمكن تصنيف ذلك كما يلي:

- **المريض The patient** قد يكون مؤهباً من حيث العمر، والبنية الجينية، والنــزعة للأرجية، والمرض.
- **الدواء The drug**. تُعَدّ العوامل المضادة للسرطان سامة للخلايا cytotoxic بحسب طبيعتها. وتملك بعض الأدوية مثل الديجوكسين منحنيات جرعة إستجابة شديدة الانحدار وتُعَدّ أكثر ميلاً لتحرض التفاعلات المُزادَة (النمط A). ولدى الأدوية الأخرى، مثل مضادات المكروبات، ميلاً لإحداث الأرجية وقد تؤدي إلى تفاعلات عجيبة (النمط B). قد تُسبِّب مُكوّنات المستحضر، مثل المُلَوِّن، والمُنَكِّه، ومحتوى الصوديوم تفاعلات ضائرة أكثر من الدواء الفعّال.
- **الوصّاف The prescriber**. قد تحدث التفاعلات الضائرة بسبب استعمال الدواء زمناً طويلاً على نحو غير ملائم (النمط C)، أثناء مرحلة حرجة من الحمل (النمط D)، التوقف على نحو مفاجئ (النمط E) أو عندما يعطى مع أدوية أخرى (التآثرات).

تظهر مظاهر القسمين السابقين، التصنيف والأسباب من خلال هذا الكتاب. وتجري مناقشة المواضيع الانتقائية الآن.

العمر AGE

يُعَد المسنون جداً وكذلك الفتيان جداً عُرضَة لعدم تحمّل العديد من الأدوية، بسبب كون آليات نَبذ الأدوية في الجسم أقل كفاءةً. لقد قيل ببراعة، لا يُعَدّ "الفتيان young بالغين" صغاراً ببساطة، وينبغي مراعاة التغيّر الحرائكي الدوائي لديهم وإضافته إلى قائمة حقوق مواطنينا الأكبر سناً[8]. ويتعرّض المسنون أيضاً للمعالجة الدوائية المتعددة التــي تؤهِّب للآثار الضائرة (راجع وصف الدواء للمسنين).

البنية الجينية GENETIC CONSTITUTION

تُناقَش العوامل الموروثة المؤثرة في الاستجابة تجاه الأدوية عادة تحت عنوان علم الوراثة الدوائي (انظر سابقاً). ومن الملائم هنا وصف البُرفيريات porphrias، وهي المجموعة النوعية من الاضطرابات التــي يُعَدّ الوصف الحريص للدواء فيها حيوياً.

تتضمن *البرفيريات* عدداً من العيوب الإنزيمية المنفردة والمعيَّنة جينياً في التخليق البيولوجي للهيم *haem*. تُميَّز البرفيريات الحادة (البرفيرية المتقطّعة intermittent الحادة، البرفيرية المبرقشة variegate والكوبروبرفيرية الوراثية (herediatary coproporphyria) بالهجمات الوخيمة من الخلل الوظيفي العصبــي الحشوي المؤرث على نحو رئيسي بسبب *أنواع كثيرة من الأدوية* (وبوساطة الكحول، والصيام fasting، والعدوى)؛ تتواجد البرفيريات غير الحادة (البرفيرية الجلدية الآجلة poraphyria cutanea tarda، والبروتوبرفيرية المكوّنة للحمر erythropoietic protoporphyria، والبرفيرية الخلقية المكوّنة للحمر congenital erythropoietic porphyria) مع التحسُّس الضوئي الجلدي cutaneous photosensitivity ويُعَدّ الكحول (والإستروجين الموصوف لدى النساء) عاملاً مُعزِّزاً رئيسياً لها.

يجري تضبيط تشكيل الهيموغلوبين لدى الأصحّاء من أجل كرياتهم الحمراء والإنزيمات المعتمدة على الهيم haem، ومعدل تخليق الهيم من خلال الإرتجاع السلبــي negative feedback وفقاً لمقدار الهيم الموجود. فعند الحاجة للهيم يزداد إنتاج الإنزيم الضابط لمعدل *سنثاز حمض الدلتا أمينوليفولينيك* delta-aminolaevulinic acid (ALA) synthase الذي يوفّر أُسُس تشكيل طلائع *البرفيرين* للهيم. ولكن ثمة عَوَز لأحد الإنزيمات الذي يحوّل البرفيرينات المتنوعة إلى هيم لدى المصابين بالبرفيرية، وهكذا تتراكم البرفيرينات. وتحدث حلقة مَعيبة: هيم أقل ← سنثاز ALA أكثر ← طلائع برفيرين أكثر، التــي يُحصَر استقلابها، وتحدث الهجمة السريرية.

إن من ورث البرفيرية المتقطعة الحادة acute والبرفيرية المبرقشة variegate لم يعانِ من مساوئ بيولوجية من البيئة الطبيعية وتوالَد مثل السكان الطبيعيين حتــى إدخال الباربيتورات والسلفوناميدات. ولكن يمتلك الآن مساوئ خطيرة تجاه العديد من الأدوية الأخرى التــي يمكنها أن

[8] Fogel BS 1983 New England Journal of Medicine 308: 1600.

تؤرث الهجمات الحادة القاتلة.

لا تُعَد الآليات المؤرثة الدقيقة مؤكَّدَة. تسبب الزيادة في الإنزيمات المُؤكْسِدَة الكبدية التـي تحتوي على الهيم haem لمجموعة السيتوكروم P450 طلباً زائد للهيم. ولذا يتوقَّع من الأدوية التـي تحرض هذه الإنزيمات أن تؤرث الهجمات الحادة للبرفيرية وهي تعمل كذلك؛ قد يعمل تدخين التبغ بهذه الآلية. ينبغي أن تكون هجمات البرفيرية غير الواضحة على نحو ظاهر داعياً للاستعلام الدقيق عن جميع المدخولات الكيميائية المحتملة. يُعّد الغوايفينيزين Guaiphenesin، على سبيل المثال خطيراً؛ يجري تضمينه في العديد من أدوية السعال المتعددة المكوّنات (بدون وصفة عادةً). يجب تثقيف المرضى لفهم حالتهم، وامتلاكهم قائمةً من الأدوية المأمونة وغير المأمونة، ولحماية أنفسهم من أنفسهم ومن الآخرين بمن فيهم الأطباء الوصّافون.

يجب الحرص كثيراً في وصف الدواء لهؤلاء المرضى لتجنّب العلّة الخطيرة. يُعَدّ المرضى (1 من كل 000 10 من سكان المملكة المتحدة) حساسين جداً حيث تتاح لهم قوائم من الأدوية المعروفة على أنها غير *مأمونة* أو التـي يعتقد في كونها كذلك، كما هو الحال في كتيب الوصفات الوطنـي البريطانـي. إضافةً إلى أننا سنوفر جدولاً من الأدوية التـي *تُعَدُّ مأمونة* للاستعمال في البرفيريات الحادة في زمن نشرها (الجدول 2.8). ويجري تنقيح القائمة بانتظام، وغالباً مع إضافات تصبح كمعلومات متاحة. يمكن الحصول على المعلومات المعاصرة[9].

يمكن تبرير استعمال الدواء الذي لا يوجد ضمانة حوله. ولقد كتب الدكتور M. Badmintion "لا ينبغي منع المعالجة الأساسية، ولاسيّما من أجل الحالة الخطيرة أو المهدّدة للحياة". وينبغي على السريري تقييم وخامة الحالة وفعالية البرفيرية. ويكون المنهج المعقول عندما لا يتاح تمييز الخيار المأمون كما يلي:

1. قِسْ برفيرين البول والبرفوبيلينوجين قبل بدء المعالجة.
2. اعد القياس عند فواصل نظامية أو عندما يصاب المريض بأعراض مع الصمود ضد الهجمة الحادة. وأوقف المعالجة عند وجود الزيادة في مستويات الطلائع وَضَعْ بالحسبان إعطاء أرجينات الهيمhaem arginate من أجل الهجمة الحادة (انظر لاحقاً).
3. اتصل بمركز ذي خبرة من أجل النصيحة.

من الحكمة استعمال أي وسيلة مأمونة لإخماد تشكيل سينتاز ALA-synthase في معالجة الهجمة الحادة. ويُعَدّ تسريب *أرجينات الهيم haem arginate* (هيماتين بشري human haematin) بتعويض الهيم لنـزع تنبيه السينثاز ALA-synthase فعالاً بإعطائه باكراً، وقد يقي من اعتلال الأعصاب المزمن. إضافةً إلى الانتباه للتغذية ولاسيّما الإمداد بالسكريات، وتفريج الألم (بالأفيونيات) وتفريج ضغط الدم وتسرع القلب (بمُحصِر للمُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا) من الأمور الهامة أيضاً. يُعَد نقص صوديوم الدم مضاعفةً متكررة، وينبغي رصد كهارل البلازما.

ويبدو استعمال أي وسائل مأمونة في تخميد تشكيل السينثار ALA-synthase رشيداً. في الواقع، يبدو تسريب *أرجينات الهيم* haem arginate (الهيماتين البشري human haematin)، بتعويض الهيم haem لنـزع تنبيه السينثار ALA-synthase فعّالاً عند إعطائه باكراً، وقد يقي من الاعتلال العصبـي المزمن. إضافةً إلى ذلك أن الانتباه للتغذية ولاسيما الإمداد بالسكريات وأن تفريج الألم (بالأفيونيات)، وتفريج فرط ضغط الدم وتسرع القلب (بالبروبرانولول propranolol) من الأمور الهامة أيضاً.

البيئة THE ENVIROMENT

تتضّمن العوامل البيئية الهامة المسبِّبة للتفاعلات الضائرة التلوث pollution البسيط، مثل البنسلين في جو المستشفيات أو في اللبن milk (راجع ما سيأتـي)، المسبب للأرجية.

يمكن زيادة استقلاب الدواء أيضاً عبر تحريض الإنزيمات الكبدية بسبب تراكم المبيد الحشري insecticide، مثلاً، الديكوفان dicophane (DDT) والكحول وعادة تدخين التبغ،

[9] www.uwcm.ac.uk/study/medicine/medica biochem/pophyria.htm. www.utc.ac.za/depts/liver/porphpts.htm

الجدول 2.8: الأدوية المأمونة للاستعمال في البرفيريات الحادة.

Acetazolamide أسيتازولاميد	Clobazam كلوبازام	Dopamine دوبامين	Iron الحديد
Acetylcysteine أسيتيل سيستين	Clofibrate كلوفيبرات	Doxoruicine دوكسوروبيسين	Isoflurane إيزوفلوران
Aciclovir أسيكلوفير	Clomifene كلوميفين	Droperidol دروبيريدول	Ispaghula إزباغولا
Adrenaline أدرينالين	Clonazepam كلونازيبام	Enalapril إنالابريل	Ketoprofen كيتوبروفين
(epinephrine)	Co-amxiclav كو أموكسيكلاف	Enoxaparin إنوكسابارين	Ketotifen كيتوتيفين
Alfentanil ألفنتانيل	Co-codamol كو – كودامول	Epinephrine أبينيفرين	Lactulose لاكتولوز
Allopurinol آلوبورينول	Co-dydramol كو ديدرامول	Ethambutol إيثامبوتول	Leuproelin ليوبرولين
Alpha التوكوفيرول – ألفا	Codeine فسفات الكودين	Ether أثير	Levothyroxine ليفوثيروكسين
tocopherol	phosphate	Famciclovir فامسيكلوفر	الهرمون المُطلق الهرمون الملوتن
Aluminum salts أملاح الألومينيوم	Colchicine كولشيسين	Fenbufen فينبوفين	LHRH
Amantadine أمانتادين	Colestipol كوليستيبول	Fenofibrate فينوفيبرات	Lignocaine لغنوكايين[2]
Amethocaine أميثوكايين	الكوتيكوستيرويدات	Fentanyl فينتانيل	(lidocain)
Amiloride أميلوريد	Corticosteroids	Flucloxacillin فلوكلوكساسيلين[1]	Lisinopril ليزينوبريل[3]
الأمينوغليكوزيدات	Corticotrophine المُنَمّة القشرية	Flucytosine فلوسيتوزين	Lithium لثيوم
Aminoglycosides	Cyclizine سيكليزين	Flumazenil فلومازينيل	Lofepramine لوفيبرامين
Amitriptyline أميتريبتيلين	Cyclopenthiazide سيكلوبنثيازيد	Fluoxetine فلوكسيتين	Loperamide لوبيراميد
Amphotericin أمفوتيريسين	Cyclopropane سكلوبربان	Fluphenazine فلوفينازين	Loratadine لوراتادين
Ascorbic acid حمض الأسكوربيك	Dalteparin دالتيبارين	Flubiprofen فلوبيبروفين	Lorazepam لورازيبام
Aspirin أسبرين	Danthron دانثرون	Fructose فركتوز	Magnesium سلفات المغنسيوم
Atropine أتروبين	Desferrioxamine ديفيروكسامين	FSH الهرمون المنبه للجريب	sulphate
Azathioprine آزاثيوبرين	Dextran دكستران	Gabapentin غابابنتين	Meclozine مكلوزين
Beclomethasone بيكلوميثازون	ديكستروميتوفان	Ganciclovir غانسيكلوفر	Mefloquine ميفلوكين
Beta blockers محصرات البيتا	Dextromethorphan	Gemfibrozil جمفيبروزيل	Melphalan ميلفالان
Bezafibrate بيزافيبرات	ديكسترومورامبد	Glipizide غليبزيد	Mequitazine ميكويتازين
Bismuth بزموت	Dextromoramide	Glucagon غلوكاكون	Mesalazine ميسالازين
Bromazepam برومازيبام	بروبركسيفين	Clucose غلوكوز	Metformin ميتفورمين
Bumetanide بوميتانيد	Dextropropoxyphene	Glycopyrronium غليكوبيرونيوم	Methadone ميثادون
Bupivacaine بوبيفاكايين	Dextrose دكستروز	Gonadorelin غونادوريلين	Methotrimeprazine ميثوتريميبرازين
Buprenorphine بوبرينورفين	Diamorphine ديامورفين	Goserelin غوسيريلين	(levomeromazine)
Buserelin بوسيريلين	Diazoxide ديازوكسيد	GTN	Methylphenidate ميثيل فينيدات
Calcitonin كالسيتونين	Dicyclomie ديسيكلومين	Guanethidine غوانيثيدين	ميثيل بريدنيزولون
Calcium كربونات الكالسيوم	(dicycloverine)	Haloperidol هالوبيريدول	Methyprednisolone
carbonate	Diflunisal ثنائي الفلونيزال	Heparin هيبارين	Mianserin ميانسيرين
Carbimazole كربيمازول	Digoxin ديجوكسي	Hetastarch هيتاستارش	Midazolam ميدازولام
Chloral هيدرات الكلورال	ihyrocodeine ثنائي هيدروكودين	هيدروكلوروثيازيد	Morphine مورفين
hydrate	Dimercapol ثنائي المركابرول	Hydrochlorothiazide	Naftidrofuryl نافتيدروفوريل
Chloroquin كلوروكين	Dimeticone دي ميتيكون	Hydrocortisone هيدروكورتيزون	Nalbuphine نالبوفين
Chlorothiazide كلورثيازيد	Diphenhydramine ديفينهيدرامين	Ibuprofen إيبوبرفين	Naloxone نالكسون
Chlorpheniramine كلورفينيرامين	Diphenoxylate ديفينوكسيلات	Immunizations الممنّعات	Naproxen نابروكسين
(chlorphenamine)	Dipyridamole ديبيريدامول	الغلوبولينات المناعية	Neostigmine نيوستغمين
Chlorpromazine كلوربرومازين	Distigmine ديستغمين	Immunoglobulins	Nitrous oxide أكسيد النيتروز
cholestyramine كوليستيرامين	Dobutamine دوبوتامين	Indomethacin إندوميثاسين	Octreotide أكتريوتيد
Cisplatin سيسبلاتين	Domperidone دومبيريدون	Insulin أنسولين	Omeprazole أوميبرازول

أوكسي بوبروكاين	Procainamide بروكايناميد	Sodium acid phosphate	acid
Oxybuprocaine	Procaine بروكاين	Sodium بيكربونات الصوديوم	Tinzaparin تينـــزابارين
Oxytocin أوكسيتوسين	Prochlorperazine بروكلوربيرازين	bicarbonate	Tranexamic حمض الترانيكساميك
Pancuronium بانكورونيوم	Proguanil بروغوانيل	Sodium فلوزيدات الصوديوم	acid
Paracetamol باراسيتامول	Promazine برومازين	fusidate	triameterine ترياميترين
Paradehyde بارالدهيد	Promethazine بروميثازين	Sodium [4]فالبروات الصوديوم	Triazolam تريازولام
Penicillamine بنسيلامين	{ropantheline بروبانثيلين	valproate	Trifuoperazine تريفلوبيرازين
Penicillins البنسيلينات	Propofol بروبوفول	Sorbitol سوربيتول	Trimeprazine تريميبرازين
Pentamidine بنتاميدين	Propylthiouracil بروبيل ثيوراسيل	Streptokinase ستربتوكيناز	Urokinase يوروكيناز
Pethidine بيثيدين	Proxymetacaine بروكسي ميتاكاين	Streptomycin ستربتوميسين	Vaccines اللقاحات
Phentolamine فنتولامين	Pseudoephedrine سودوإيفيدرين	Sucralfate سكرالفات	Valaciclovir فالاسيكلوفر
Phetomenadione فيتوميناديون	Pyridoxine بيريدوكسين	Sulindac سولينداك	Valproate [4]فالبروات
Pipothiazine بيبوثيازين	Pyrimethamine بيريميثامين	Suxamethonium سكساميثونيوم	Vancomycin فانكوميسين
Pirenzepine بيرنزيبين	Quinidine كينيدين	Temazepam تيمازيبام	Vigabatrin فيغاباترين
Prazosin برازوسين	Quinine كينين	Tetracaine تتراكاين	Vitamins الفيتامينات
Prednisolone بريدنزولون	Resorcinol ريزوسينول	Thiamine ثيامين	Warfarin وارفارين
Prilocaine بريلوكاين	Salbutamol سالبوتامول	Thyroxine ثيروكسين	Zalcitabine زالسيتابين
Primaquine بريماكين	Senna سَنا	(levothyroxine)	Zinc مستحضرات الزنك
Probucol بروبوكول	فوسفات الصوديوم الحمضية	Thiaprofenic حمض ثيابرو فينيك	preparations

أُنتِجَت هذه القائمة بالتعاون مع الأستاذ Professor G Alder and Dr M Badminton, Department Of Medical Biochemistry. University Hospital of Wales and the staff of the Wales Medical Information Center (WMIC: Fiona (woods@cardiffandvale.wales.shs.uk.

وتعتمد على أفضل المعلومات المتاحة في زمن إتمامها. ولا يكفَل تضمين الدواء أن يكون مأموناً في جميع الأحوال.

1. قد تترابط الجرعات الوريدية الكبيرة مع هجمات حادة (غير مُبَرهَنة كعامل مُسبِّب).
2. ينبغي تجنب الجرعات الوريدية.
3. المأمونية قيد المراجعة اتصل بمركز المعلومات الطبية في ويلز WMIC.
4. ينبغي استعمال فالبروات الصوديوم فقط عندما تكون الأدوية الأخرى المضادة للصرع غير فعّالة أو غير ملائمة.

إذ يتطلَّب المدخنون جرعة أكبر من الثيوفيلين.

أدت مضادات المكروبات المستخدمة في أغذية الحيوانات عندما استهلكها البشر إلى ظهور قلق يتعلّق بانتشار الجراثيم المقاومة التـــي قد تؤثر على الإنسان.

التآثرات الدوائية DRUG INTERATIONS

راجع الفصل السابع.

الأرجية في الاستجابة للدواء

Allergy in response to drug

تُعَدّ التفاعلات الأرجية تجاه الأدوية نتيجةً لتآثر الدواء أو المُستَقلَب (أو عنصراً لا دوائياً في المستحضر) مع المريض والمرض، وإعادة التعرّض اللاحقة.

ولا يُعَد عدم التعرض السابق مماثلاً لعدم وجود قصة تعرّض سابق، وتكون تفاعلات الجرعة الأولى من التفاعلات هي المفاجئة. ولا يُعَد التعرّض طبياً بالضرورة إذ قد توجد البنسيليات في منتجات الألبان عقب معالجة التهاب الثدي mastitis عند البقر (على الرغم من منع القوانين لذلك)، وكثيراً ما توجد أضداد البنسلين لدى مَن ينكرون تلقيهم لهذا الدواء تماماً. وقد تكون الاستجابات المناعية تجاه الأدوية ضارّة (أرجية) أو عديمة الضرر؛ لا تعنـــي حقيقة إنتاج الأضداد بالضرورة استجابة المريض لإعادة التعرض بتظاهرات سريرية؛ إذ يمتلك معظم سكان المملكة المتحدة أضداداً للبنسيلينات ولكن قلّة ضئيلة منهم يتفاعلون على نحو سريري تجاه إعطاء البنسلين.

يمكن للجزئيات الكِبْرَوية macromolecules (بروتينات،

ببتيدات، عديدات سكاريد الدكستران) أن تعمل كمستضدات antigens كاملة، ولكن تُعَدّ معظم الأدوية كيماويات بسيطة (أي ذات وزن جريئي أقل من 1000) وتعمل كمستضدات غير كاملة أو نواشِب haptens يمكن أن تصبح مستضدات كاملة بالتوليف مع بروتين الجسم.

إنّ الجلد والسبيل التنفسي والسبيل المعدي المعوي والدم والأوعية الدموية أعضاء رئيسية مستهدفة للأرجية الدوائية.

يمكن تصنيف التفاعلات الأرجية عموماً وفقاً لأربعة أنماط من فرط التحسس hypersensitivity، ويمكن أن تثير الأدوية تفاعلات من جميع الأنماط، وهي بالاسم:

تفاعلات النمط I: النمط العاجل أو التأقي immediate or anaphylactic type. يسبِّب الدواء تشكيل أضداد الغلوبولين المناعي IgE المُحَسِّسْ للنسيج والذي يتثبت على الخلايا البدينة mast cells أو على الكريات البيض leucocytes. وعند الإعطاء اللاحق يتفاعل المؤرِّج allergen (اقتران الدواء أو المستقلَب مع بروتين النسيج) مع هذه الأضداد antibodies، مُعَفِّلاً الخلية التـي يتثبت عليها بدون تخريبها ومسبباً إطلاق المواد الفعّالة فارماكولوجياً، مثل، الهيستامين، واللوكوتريينات leukotrienes، والبروستاغلانديناث prostaglandins، والعامل المنشِّط للصفيحات، فتحدث تأثيرات مثل الشرَى urticaria، والصدمة التأقية anaphylactic shock والربو asthma. وتنشأ الأرجية في خلال دقائق وتدوم 1 – 2 ساعة.

تفاعلات النمط II: النمط السام للخلايا المعتمد على الضد antibody – dependent cytotoxic يتحّد الدواء أو المستقلَب مع أحد البروتينات في الجسم بحيث لا يميز الجسم بعد ذلك هذا البروتين ويتعامل معه كبروتين غريب ويشكل له أضداداً (الغلوبولين المناعي IGM, IgG, G) التـي تتّحدّ مع المُسْتَضْد antigen وتُنشِّط المتمِّمَة complement التـي تَضُر الخلايا، كأن يُحَرِّض البنسلين أو الميثيل دوبا methyl dopa فقر الدم الانحلالي haemolytic anaemia.

تفاعلات النمط III: النمط المتواسَط بالمعقد المناعي immune complex – mediated type. يشكل المستضد والضد معقدات ضخمة ويفَعِّلان المتمِّمَة complement. يجري الإضرار بالأوعية الدموية الصغيرة أو إحصارها. تبتلع الكريات البيض المنجذبة إلى مقر التفاعل المعقدات المناعية وتُطلق موادَّ فعالة فارماكولوجياً (تتضمن إنزيمات الجسيمات الحالّة lysosomal enzymes)، أي تبدأ عملية التهابية. تتضمن هذه التفاعلات داء المصل serum sickness، والتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis، والالتهاب الوعائي vasculitis والمرض الرئوي.

تفاعلات النمط IV: النمط المتواسَط باللمفاويات lymphocyte–mediated type تنشأ مُسْتَقْبِلات نوعية للمستضد على اللمفاويات T. ويؤدي الإعطاء اللاحق لتفاعل أرجي موضعي أو نسيجي، ومثال ذلك التهاب الجلد بالتماس contact dermaitits.

إنّ الأرجية المتصالبة Cross allergy اعتيادية ضمن مجموعة من الأدوية كالبنسلينات. فعندما تحدث الأرجية تجاه دواء محدد، ينبغي انتقاء البديل من مجموعة مختلفة كيميائياً. ويميل المصاب بالأمراض الأرجية مثل الإكزيمة eczema لإنشاء أرجية تجاه الأدوية أكثر من غيره.

تتميَّز الملامحُ المميِّزة للتفاعلات الأرجية[10]:

- فقدان العلاقة مع الخصائص الفارماكولوجية المعروفة عن الدواء.
- افتقاد العلاقة الخطية مع جرعة الدواء (قد تُحدِث الجرعات الصغيرة جداً تأثيرات وخيمة جداً).
- إن الطفح rashes، أو الوذمة الوعائية angiodema، أو متلازمة داء المصل، أو التأق anaphylaxis أو الربو، من مميّزات الأرجية البروتينية الكلاسيكية.
- تطلّب فترة التحريض في التعرّض الأوّل، وليس في إعادة التعرّض.
- الاختفاء بإيقاف الإعطاء وعودة الظهور مع إعادة التعرّض.

[10] Assem E-S K 1992 In: Davies D M (ed) Texbook of adverse drug reactions. Oxford Univweaity Press, London.

• الحدوث لدى أقلية من المرضى الذين يستعملون الدواء.
• الطبيعة المتقطّعة في بعض الحالات.
• الاستجابة الممكنة تجاه إزالة التحسس desensitisation.

التظاهرات السريريّة الرئيسية والمعالجة

PRINCIPAL CLINCAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

1. **الطفح الشروي والوذمة الوعائية (النمطان III, I)**. ربما تعد الأنماط الأشيَع من الأرجية الدوائية. وقد تكون التفاعلات معمَّمَة، وغالباً ما تكون أسوأ ضمن المساحة الخارجية لإعطاء الدواء وحولها. وغالباً ما يعدّ الجفنان والشفتان والوجه أكثر تأثراً. وغالباً ما تترافق هذه مع الحكة itching. تُعَدّ وذمة الحنجرة نادرة، ولكنها قد تكون قاتلة. وتستجيب للأدرينالين (أبينفرين) (عضلياً i-m) إسعافياً والإيفيدرين ephedrine ومضادات الهيستامين على المُستَقْبِلة H1- والستيرويد الكظري.

2أ. **الأطفاح اللاشروية Nonurticarial rashes (الأنماط IV, II, I)**. ولها أنواع كثيرة؛ كثيراً ما تكون آفات نضحية exudative نازّة weeping. وعادةً ما يصعب التأكد من السبب الدوائي للطفح. وبعيداً عن إيقاف الدواء، لا تُعَدّ المعالجة نوعية؛ ينبغي استعمال الستيرويد الكظري للحالات الوخيمة. قد يكون تحسيس الجلد تجاه مضادات المكروبات عسيراً ولاسيّما بين من يتناولونها (راجع الأدوية والجلد، الفصل 16، للمزيد من التفاصيل).

2ب. **أمراض الجهاز اللمفاني Diseases of the lymphoid system** تَرابَطَت كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis (واللمفوما وابيضاض الدم leukaemia) مع الوقوع الزائد (>40%) للطفح البقعي الحطاطي macullopapular وغالباً الفرفري purpuric، وربّما يُعَدّ أرجياً عند تناول الأمينوبنسيلين (أمبيسلين، أموكسيسلين)؛ وقد لا يتأرَّج المرضى تجاه البنسيلينات الأخرى. قد يسبب الإريثروميسين تفاعلاً مشابهاً.

3. **الصدمة التأقية Anaphylactic shock (النمط I)** تحدث مع البنسلين، والمبنّجات أو المخدرات (الوريدية .i.v)، وأوساط تباين الأشعة التـي تحتوي اليود وأنواعاً مختلفة من الأدوية الأخرى. يحدث هبوط شديد في ضغط الدم، مع التقبض القصبـي، والوذمة الوعائية (التـي تشمل الحنجرة larynx) والموت في أحيان كثيرة بسبب فقدان السائل من الحيّز داخل الوعائي. وغالباً ما تحدث الصدمة التأقية فجأةً، وفي أقل من ساعة على إعطاء الدواء، بل في خلال دقائق معدودة إذا أعطي الدواء وريدياً.

إنّ المعالجة Treatment *عاجلة*، وتجري كما يلي:

• أولاً، ينبغي إعطاء 500 مِكروغرام من الأدرينالين (أبينفرين) حقناً في العضل .i.m (0.5 مل من محلول 1 في 1000) لرفع ضغط الدم وتوسيع القصبات (التضيّق الوعائي يجعل الطريق تحت الجلد .s.c أقل فعالية). وقد يحتاج حتـى 10% من المرضى حقناً ثانياً بعد 10-20 دقيقة وقد تُعطى حقنات متعاقبة حتـى يتحسَّن المريض. يفتقد النور أدرينالين (نور أبينيفرين) لأي فعل موسع قصبـي مفيد (تأثير – بيتا B) (راجع الأدرينالين، الفصل 23).
• ينبغي إعطاء الأدرينالين 500 مِكروغرام وريدياً .i.v عندما تتأجّل المعالجة وتتطوّر الصدمة، وذلك بالحقن البطيء بمعدل 100 مِكروغرام/دقيقة (1 مل/دقيقة من محلول مخفّف 1 في 10000 على مدى 5 دقيقة) مع الرصد المستمر لمخطط كهربية القلب ECG، والإيقاف عند الاستجابة. وقد يُفَضَّل تخفيف إضافي ×10 في الدكستروز (أي، محلول 1 في 100000) من أجل التضبيط والمأمونية الأكبر.
• لاحظ أن التدبير الذاتـي الوقائي معقول عندما يكون الاستعداد للتأق معروفاً، ومثال ذلك، لدى مرضى الأرجية تجاه لسعات النحل أو الزنبور wasp. حيث يُعَلَّمْ المريض إعطاء الأدرينالين في العضل .i.m من محقنة مملوءة مسبقاً (المحقن الذاتـي Epi Pen Auto-injector، الذي يؤتـي 300 مكروغرام أدرينالين لكل جرعة).
• ينبغي مشاركة الأدرينالين بإعطاء مضاد هيستامين خاص بالمُستَقْبِلة H_1 (ولنَقُلْ الكلورفينيرامين chlorpheniramine (chlorphenamine) 10 – 20 ملغ حقناً وريدياً بطيئاً) والهيدروكورتيزون (100-300 ملغ في العضل .i.m). قد

يعمل الستيرويد الكظري على إنقاص النفوذية الوعائية وكَبْت الاستجابة الإضافية تجاه التفاعل الضدّي المستضدّي antigen-antibody reaction. ولا تكون المنفعة من الستيرويد الكظري عاجلة؛ قد لا تحصل قبل 30 دقيقة وتستغرق ساعات لإنجاز تأثيرها الأعظمي.

- يحدث نقص ضغط الدم في التأق الوخيم بسبب توسع الأوعية ونقصان الحجم الدوراني من خلال الأوعية الشعرية السَرّبة leaky. وينبغي تسريب 1-2 لتر من بديل بلازمي سريعاً، ويُعَد السائل الغرواني colloid أكثر فعالية من البديل البلّوري crystalloid في إعادة حجم الدم. وقد يكون الأكسجين والتهوية الاصطناعية ضروريان. وقد تتعدّل النصيحة في تدبير الصدمة التأقية من آن لآخر؛ راجع نصائح هيئة الإنعاش في المملكة المتحدة UK resuscitation Council على الموقع الإلكتروني (www.resus.org.uk) website من أجل المعلومات المعاصرة.

ينبغي أن يمتلك أي جناح في أي مستشفى أو أي مكان آخر يتوقع حدوث التأق فيه جميع الأدوية والمعدات الضرورية للتعامل معها في عتيدة واحدة، إذ يكون الوقت قصيراً على التفكير والجري من مكان لآخر عند الحاجة إليها (راجع أيضاً التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions).

4آ. **التفاعلات الرئوية Pulmonary reactions: الربو asthma (النمط I)**. قد يسبب الأسبرين وباقي الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية هجمة ربوية. ولا يُعَدّ مؤكداً ما إذا كان هذا التفاعل تفاعلاً أرجياً أو أرجياً كاذباً أو خليطاً بينهما.

4ب. **تتضمّن الأنماط الأخرى للتفاعل الرئوي Other types of pulmonary reactions (النمط III)**. متلازمات مشابهة للعداوى الرئوية الحادة والمزمنة، والتهاب الرئة، والتليّف fibrosis وكثرة اليوزينيات eosinophilia.

5. **متلازمة داء المصل The serum-sickness syndrome (النمط III)**. وتحدث بعد حوالي 1 – 3 أسابيع على إعطاء الدواء. والمعالجة بوساطة ستيرويد قشري، وكما ورَد سابقاً بوجود الشرى urticaria.

6. **اضطرابات الدم[11] Blood disorders**

6آ. **قلّة الصفيحات Thrombocytopenia (النمط II، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة)** قد تحدث بعد التعرّض لأحد الأدوية الضخمة العدد،وتتضمن: الذهب، الكينين، الكينيدين، الريفامبيسين، الهيبارين، مشتقات الثيوناميد thionamid، المدرّات البولية الثيازيدية، السلفوناميدات، الاستروجينات، الاندوميثاسين. وقد تساعد الستيرويدات الكظرية.

6ب. **قلّة المحببات Granulocytopenia (النمط II، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة)** كثيراً ما تودي إلى ندرة المحببات agranulocytosis، وهي أرجية خطيرة قد تحدث مع أدوية كثيرة، ومثال ذلك، الكلوزابين clozabine، الكاربامازيين carbamzepine، الكاربيمازول carbimazole، الكلورامفنيكول، السلفوناميدات (وتتضمن المشتقات المدرة للبول والخافضة للسكر hypoglycaemia)، والكولشيسين colchicines، والذهب.

لا تزال قيمة أعداد الكريات البيض التحذيرية من أجل الأدوية التي تملك اختطاراً خصوصياً غير مؤكدة[12]. قد تتحرّى التعدادات الأسبوعية عن قلّة المحببات قبل الأعراضية presymptomatic الناجمة عن الأدوية المضادة للدرَق ولكن يمكن أن تكون الهجمة فجائية وتُعَد وجهة النظر البديلة بالرصد مع الأدوية ذات الاختطار الخصوصي فقط، مثل الكلوزابين clozapine. وأما المظهر السريري الرئيسي لندرة المحببات agranulocytosis فهو التهاب الحلق sore throat أو قرحات الفم وينبغي تحذير المرضى كي يبلّغوا عن مثل هذه الأحداث حالاً وإيقاف تناول الدواء؛ ولكن ما ينبغي تخويفهم

[11] بينما يكون تحطيم الخلايا في المحيط يكون الإنتاج طبيعياً، ويكون نقل الدم عديم النفع أو تقريباً كذلك، حيث يجري تحطيم الخلايا المنقولة، رغم أن حياة الخلية (الصفيحات، الكريات الحمر) حتى القصيرة منها قد تقلب التوازن على نحو مفيد في الطوارئ. يُعَدّ النقل مفيداً عندما يكون نقي العظم مُثَبّطاً، وستنحو الخلايا المنقولة على نحو طبيعي.

[12] على عكس حالة الدواء المسبب لتثبيط نقي العظم كتأثير ديناميكي دوائي متعلّق بالجرعة، عندما تكون أعداد الدم جزءاً من الرصد الروتيني الضروري للمعالجة، مثلاً، الأدوية السامة للخلايا cytotoxics.

بحيث لا يمتثلون للمعالجة الأساسية. وتكتنف معالجة ندرة المحببات كلاً من إيقاف تناول الدواء المسؤول وإعطاء دواء قاتل للجرثوم مثل البنسلين، للوقاية من العدوى أو منعها.

6ج. **فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia** (النمط II، **ولكنه ليس أرجياً دائماً**). تتضمن العوامل السببية الكلورامفنيكول، والسلفوناميدات ومشتقاتها (المدرة للبول، والمضادة للسكري)، والذهب، والبنسيلامين pencillamine، والآلوبورينول allopurinol، والفيلبامات felbamate، والفينوثيازينات وبعض مبيدات الحشرات insecticides كالديكوفان dicophane (DDT). يُعَد تثبيط نقي العظم في حالة الكلورامفنيكول تأثيراً ديناميكياً دوائياً طبيعياً (التفاعل من النمط A)، على الرغم من إمكانية كون فقر الدم اللاتنسجي تحساساً ذاتيـاً idiosyncrasy أيضاً أو أرجية (التفاعل نمط B).

يحدث الموت بين حوالي 50% من الحالات، وأما المعالجة فهي مثل معالجة ندرة المحببات، مع نقل الدم الواضح.

6د. **انحلال الدم Haemolysis بجميع أنواعه** يجري تضمينه هنا للملاءمة. وثمّة ثلاثة تصنيفات رئيسية هي:

- *الأرجية (نمط II)* تحدث مع الميثيل دوبا، والليفودوبا levodopa، والبنسيلينات، والكينين، والكينيدين، والسلفاسالازين والأنتيمون العضوي organic antimony. وقد يَكتنِف تفاعل الدواء - البروتين - المستضد/الجسم المضاد، وتصادف الكريات الحمر في بعض من هذه الحالات، أي نشاهد هنا ظاهرة "المتفرِّج البريء" الحقيقية.
- *الفعل الديناميكي الدوائي المتعلّق بالجرعة على الخلايا الطبيعية*، ومثال ذلك، الرصاص، والبنـــزين benzene، والفينيل هيدرازين، والكلورات chlorate (مزيل العشب الضار)، والكلوريد الميثيل (المُبَرِّد)، وبعض سموم الأفاعي snake venoms.
- *التحساس الذاتــي Idiosyncrasy* (راجع علم الوراثة الدوائي).

وقد تؤرث نوبة انحلال الدم أيضاً مع الأدوية السابقة في الاعتلال الهيموغلوبينـــي haemoglobinopathies الجينـــي النادر. وتكون المعالجة بسحب الدواء، ويفيد الستيرويد الكظري للحالات الوخيمة إذا كانت الآلية مناعية. وقد نحتاج لنقل الدم.

7. **الحمّى Fever** تُعَدّ شائعة؛ الآلية هي إطلاق الإنترولوكين 1. interleukin بوساطة الكريات البيض إلى الدوران فيعمَل على مُستَقبِلة في مركز تنظيم الحرارة الوطائي hypothalamic، مطلقاً البروستاغلاندين E1.
8. **أمراض الكولاجين Collagen diseases** (النمط II) والمتلازمات المشابهة لها مثل الذئبة الحمامية lupus erythematous المجموعية كثيراً ما يجري إحداثها بوساطة الأدوية، ومثال ذلك الهيدرالازين hydralazine، والبروكايناميد procainamide، والأيزونيازيد isoniazid، والسلفوناميدات. ويفيد الستيرويد الكظري.
9. **التهاب الكبد ويرقان الركود الصفراوي Hepatitis and cholestatic jaundice** كثيراً ما يكون أرجياً (النمط II، أنظر الأدوية والكبد). وقد يفيد الستيرويد الكظري.
10. **الاعتلال الكلوي Nephropathy** يحدث بأنواعه المتباينة (الأنماط III.II) ويَضُر بالأعضاء الاخرى، مثل التهاب عضلة القلب myocarditi. وقد يفيد الستيرويد الكظري.

تشخيص الأرجية الدوائية
DIAGNOSIS OF DRUG ALLERGY

لا يزال يعتمد على المعايير السريرية كثيراً، وعلى التاريخ السريري، ونمط التفاعل، والاستجابة تجاه السحب وإعادة التحريض المجموعي (عندما نعتقد أن القيام بذلك مأمون).

يعد اختبار *اللطخة patch* الجلدية مفيداً جداً في تشخيص التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis، ولكن لا يعوّل عليه لتشخيص الأرجيات الأخرى. وتساعد اختبارات وخز *prick* الجلد مع الأيدي المتخصِّصة لتشخيص التفاعلات الدوائية المعتمدة على الغلوبولين المناعي IgE، وعلى نحو ملحوظ بسبب البنسلين، أو السيفالو سبورينات، أو المرخيات العضلية muscle relaxants، أو الثيوبنتال thiopental، أو الستربتوكيناز، أو السيسبلاتين cisplatin، أو الأنسولين

insulin أو اللاتكس latex. ويمكن أن تسبِّب صدمة تأقية. وتحدث نتائج إيجابية كاذبة.

يُعَد تطوير اختبارات تكهنية في الزجاج in-vitro، كاستعمال المَصْل أو الكريات البيض، مسألةً هامةً جداً، لا لمجرَّد إزالة الخطر ولكن لتفادي حرمان المرضى من الدواء الذي قد يكون مفيداً. إنَ تحرّي الأضداد الغلوبولينية المناعية IgE الدورانية النوعية الدوائية بوساطة اختبار المُمْتَز الأرجي الاشعاعي (RAST) radioallergosorbent test من أفضَل ما جرى تطويره من أجل البنسيلينات والسكسينيل كولين succinyl choline.

إذا حدثَت الأرجية الدوائية مرّةً فليس بالضرورة أن تكون دائمة إذ يمتلك أقل من 50% من المرضى الذين لديهم تاريخاً عن الأرجية تجاه البنسيلين تفاعلاً أرجياً عندما يعطى لهم مرة ثانية.

إزالة التحسُّس DESENSITISATION

حالَما يصبح المرضى أرجيين تجاه دواء ما، فمن الأفضل أن لا يمسّوه مرة ثانية أبداً. يمكن مراعاة إزالة التحسس (في المستشفى) حيث يعانــي المريض من تفاعل متواسَط بالغلوبولين المناعي IgE تجاه البنسيلين ويتطلّب الدواء من أجل العدوى الخطيرة، ومثال ذلك، التهاب السحايا meningitis أو التهاب شغاف القلب endocarditis. ويمكن إزالة حساسية مثل هؤلاء الأشخاص بإعطاء مقادير صغيرة جداً من المؤرِّج allergen وزيادها تدريجياً (عادةً كل عدة ساعات) حتـــى يجري تحمُّل الجرعة الطبيعية. وقد نحتاج إلى تغطية بالستيرويد القشري corticosteroid وناهض المُستَقْبِلة الأدرينية – البيتا β (يثبِّط كل منهما تخليق الوسيط وإطلاقه) وقد يضاف مضاد الهيستامين على المُستَقْبِلة – H_1 إذا حدَثَ تفاعل ضائر. وينبغي أن تكون العتيدة الكاملة لمعالجة الصدمة التأقية في متناول اليد. ويمكن إجراء إزالة التحسس أيضاً لمضادات مِكروبية أخرى كالأدوية المضادة للسل antituberculosis.

قد تكتنف الآلية المستبطنة لإزالة التحسس إنتاج المريض لأضداد مُحْصِرَة تتنافَس بنجاح من أجل المؤرِّج allergen ولكن توليفها معه عديم الضرر؛ أو قد يجري رفع عتبة الخلايا تجاه الأضداد المثيرة. وكثيراً ما تكون الأرجية تجاه مكوِّن من المستحضر غير الدواء الرئيسي ويُعَدّ مجرَّد تبديل المستحضَر كافياَ. وكثيراً ما تُعَدّ الشوائب impurities مسؤولة وتُنقص البنسيلينات المُنَقّاة purified وكذلك الأنسولينات من وقوع التفاعلات.

الوقاية من التفاعلات الأرجية
PREVENTION OF ALLERGIC REACTIONS

لا بدَّ من الوقاية لأنَّ هذه التفاعلات مزعجة وقد تكون قاتلة؛ تُوفِّر الوقاية سبباً لأخذ تاريخ الدواء. وينبغي إخبار المرضى دائماً عند الاعتقاد بأنهم أرجيين تجاه الدواء.

> عندما يدّعي المريض بأنه مؤرج تجاه دواء ما، فينبغي أن لا يعطى هذا الدواء بدون تحقيق حريص قد يتضمَّن الاختبار (كما ورد سابقاً)؛ **ولقد أدى إهمال هذا إلى الموت.**

عندما نتطلَّع إلى الدواء البديل لتجنُّب التفاعل الضائر فيجب أن لا ننتقي الدواء من المجموعة الكيميائية نفسها، فقد يحدث هذا مع عدم الانتباه لأن الاسم المسجل الملكية لا يشير إلى طبيعة الدواء. وهذا سبب جيد آخر لاستعمال الأسماء غير المحددة الملكية (الجَنيسة) للأدوية في مساق العلاج.

التفاعلات الأرجية الكاذبة
PSEUDOLLERGIC REACTIONS

وهي التأثيرات التـــي تحاكي التفاعلات الأرجية ولكنها لا تملك قاعدةً مناعية وهي معيَّنة جينياً بطريقة جيدة. وتوجد بسبب إطلاق المواد الداخلية المنشأ endogenous، الفعالة بيولوجياً كالهيستامين واللوكوتريينات leukotrienes بوساطة الدواء. ومن المحتمل إكتناف نوعٍ من الآليات المباشرة وغير المباشر، وتتضمن تفعيل المتمّمة complement الذي يؤدي إلى تشكيل عديدات الببتيد التـــي تؤثر على الخلايا البدينة mast cells، كما في التفاعلات المناعية. وقد تُنتِج بعض الأدوية كلاً من التفاعلات الأرجية والأرجية الكاذبة.

تدعى التأثيرات الأرجية الكاذبة المحاكية لتفاعلات النمط I (ورد سابقاً) *بالتأقانية anaphylactoid* وتحدث مع الأسبرين

وباقي مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (فعل غير مباشر كما ورد سابقاً) (أنظر التفاعلات الرئوية، الواردة سابقاً)؛ والمنمية/الموجهة القشرية corticotrophin (إطلاق مباشر للهيستامين)؛ والمبنّجات أي المخدرات الوريدية i.v. anaesthetics وبعض الأدوية الأخرى المعطاة وريدياً i.v. (المورفين، التوبوكورارين tubocurarine، الدكستران، أوساط التباين المستعملة في التصوير الشعاعي) و(الكروموغليكات cromoglicate) الإنشاقي. وعولجت حالات وخيمة على أنها صدمة تأقية أرجية حقيقية (كما سبق) حيث لا تعد قابلة للتمييز عن بعضها.

تجري مُحاكاة تفاعلات النمط II من خلال انحلال الدم المُحرَّض بالأدوية (بعض مضادات الملاريا، والسلفوناميدات وعوامِل الأكسدة) والغذاء (الفول العريض) عند المصابين بالشذوذات الموروثة في إنزيمات الكرية الحمراء أو الهيموغلوبين (راجع الفصل السابع).

وتجري محاكاة تفاعلات النمط III من خلال النتروفورانتوين nitrofurantoin (التهاب الرئة pneumonitis) والبنسيلامين penicillamine (الاعتلال الكلوي nephro-pathy). وقد تنجم الذئبة الحمامية lupus erythematosus بسبب الأدوية (البروكايناميد، الأيزونيازيد، الفنتوين phenytoin) وتعدُّ أرجيةً كاذبة.

تفاعلات ضائرة متنوعة

MISCELLANEOUS ADVERSE RACATIONS

إنَّ التفاعلات العابرة تجاه الحُقَن الوريدية شائعة وواضحة وتسبب نقص ضغط الدم، والألم الكلوي، والحمى أو النفضات rigors، ولاسيّما عندما يكون الحقن سريعاً جداً.

تأثيرات الإعطاء المطوَّل: سمية العضو المزمنة

Effects of prolonged administration: chronic organ toxicity

تحدث معظم الأحداث الضائرة في الأيام أو الأسابيع التالية لإعطاء الدواء، ولكن تنشأ بعض التفاعلات فقط بعد شهور أو سنوات على التعرض. وعموماً، تبيِّن برامج التيقظ الدوائي pharmacovigilance مثل هذه التأثيرات؛ حالما تُدرَك، تتطلَّب رصداً في أثناء المعالجة الدوائية المزمنة، حيث قد يحمل حدوث هذه التفاعلات عقابيل خطيرة على المريض (وعلى الطبيب غير المتيقّظ، وعلى الطب الشرعي medicolegally). وتظهر وصفات مثل هذه التفاعلات (الأنماط C وD) مع معطيات الأدوية الوثيقة الصلة؛ فيما يلي بعض الأمثلة:

العين Eye قد ينجم السادّ السمي toxic cataract بسبب الكلوروكين chloroquin والأدوية المتعلقة به، والستيرويدات الكظرية (الموضعية والمجموعية)، والفينوثيازينات وعوامل الألكلة alkylating agents. وتحدث العتمات أو الظلالات القرنية corneal opacities مع الفينوثيازينات والكلوروكين. وتحدث إصابة شَبَكَوية retinal injury مع الثيوريدازين thioridazine (ولاسيّما، من مضادات الذهان anti-psychotics)، والكلوروكين والإندوميثاسين.

الجهاز العصبي Nervous system تحدث حالات خَلَل الحركة المتأخر tardive dyskinesias مع مضادات الذهان neuroleptics؛ والتهاب الأعصاب polyneuritis مع المترونيدازول metronidazole؛ والتهاب العصب البصري optic neuritis مع الإيثامبوتول ethambutol.

الرئة Lung قد يسبب الأميودارون amiodarone تليّفاً رئوياً pulmonary fibrosis. وارتبط السلفاسالازين sulpha-salazine مع التهاب الأسناخ الرئوية المُلَيِّف fibrosing alveolitis.

الكلية Kidney قد تسبب أملاح الذهب اعتلالاً كلوياً nephropathy؛ راجع أيضاً اعتلال الكلية بالمسكنات Analgesic nephropathy.

الكبد Liver قد يسبب الميثوتريكسات methotrezate ضرر الكبد والتليّف الكبدي hepatic fibrosis؛ (راجع أيضاً الكحول).

التسرطن Carcinogenesis راجع أيضاً الاختبار قبل السريري. تُعَدّ آليات التسرطن مَعقدة؛ ولا يُعَدّ التكهُّن من اختبارات الحيوان مؤكداً ويستند العزوّ السببي في الإنسان

أخيراً إلى الدراسات الوبائية epidemiological. أما الآليات الرئيسية فهي:

- تبدُّل الدَّنا *Alteration DNA* (السمية الجينية genotoxicity، والتطفيرية mutagenicity). تعمل معظم الكيمياويات أو مستقلباتها عبر إحداث الطفرات mutations، وتفعيل الجينات الورمية oncogenes؛ تتضمن هذه المواد المستخدمة كأدوية الغريزيوفولفين griseofulvin والأدوية السامة للخلايا المؤلكة alkylating cytotoxics.

تُعَدّ حالات ابيضاض الدم leukaemias والأورام اللمفية lymphomas من الخباثات malignancies الأشيع.

- كبت المناعة *Immunosuppression*. إنّ للجهاز المناعي دوراً في كبت السرطانات (الترصد المناعي immune surveillance). وينشأ مجال عريض من السرطانات لدى المرضى المكبوتـي المناعة كما يحصل بعد زرع العضو organ transplantation والمعالجة الكيميائية للسرطان cancer chemotherapy.

- هرمونية *Hormonal*. يحرِّض الاستعمالُ الطويلُ الأمد لإعاضة الإستروجين oestrogen replacement سرطانَ بطانة الرحم endometrial cancer لدى النساء بعد سن الإياس postmenopausal.

قد تكبِت مانعات الحمل الفموية المؤلّفة من الاستروجين والبروجيستيرون السرطانات أو تثيرها (راجع الفصل 37).

أحدث ثنائي إيثيل ستيلبيسترول diethylstilbestrol الغُداد المهبلي vaginal adenosis والسرطان عند نَسْل أمهات تناوَلن هذا الدواء أثناء الحمل على أمل الوقاية من الإجهاض التلقائي miscarriage. لقد استُعمل لهذه الغاية لعقود خلت بعدَ إدخاله في الأربعينات 1940s، على خلفية نظرية بحتة. ولم تنفذ التجارب العلاجية ذات الشواهد ولا يوجد بيِّنة مصدوقة عن النجاعة العلاجية. ولقد طَوَّرَت الأجنة الذكور شذوذات تناسلية غير خبيثة.

تتطلب السرطنة بسبب الأدوية أن يكون التعرّض مطوَّلاً[13]، أي، لشهور أو لسنوات؛ وكثيراً ما تتطور السرطانات على مدى 3 – 5 سنوات وعادةً بعد انقطاع المعالجة بسنوات.

وقد يرتفع وقوع السرطانات الثانوية second cancers عند المرضى المعالجين من أجل سرطان أولي primary cancer بمقدار 15 مرة عن المعدل الطبيعي. يزيد استعمال كبت المناعة بعض الحالات مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis وزرع الأعضاء organ transplants، من وقوع السرطانات أيضاً.

الآثار الضائرة على التوالد أو الإنجاب

Adverse effects on reproduction

بات اختبار الأدوية الجديدة على الحيوانات من أجل تأثيراتها على التوالد إلزامياً منذ كارثة الثاليدومايد thalidomide، على الرغم من ذلك لا يُعَد استيفاء الموجودات مؤكّداً على البشَر (راجع الاختبار ما قبل السريري). ولقد دُرس النقل المشيمي للأدوية من الأم إلى الجنين fetus في الفصل السابع.

قد يؤثر الدواء على المضغة embryo والجنين fetus:

مباشرةً: (الثاليدومايد، الأدوية السامة للخلية cytotoxic drugs، الأدوية المضادة للدرَق antithyroid drugs، المشابهات الراتينية العطرية aromatic retinoids مثل أيزو تريتينوين isotretinoin): يُعَدُّ أي دواء يؤثر على انقسام الخلية، أو على الإنزيمات أو على تخليق البروتين أو على تخليق الدَّنا DNA ماسِخاً teratogen، مثل المضادات المِكروبية الكثيرة.

على نحو غير مباشر *indirectly*:

- على الرحم (تُنقِص مضيِّقات الأوعية vaso constrictors التروية الدموية وتسبب نقص الأكسجين الجنينـي، ويُسبِّب الميزوبروستول misoprostol تقلّصاً رحمياً مؤدياً إلى الإجهاض abortion).
- على التوازن الهرمونـي للأم.

الحَمْل المبكر Early pregnancy يمكن أن يسبب التعرّض لمضادات الاستقلاب antimetabolites، أو الميزوبروستول أو

[13] إنّ المسرطنات carcinogens الفعّالة كجرعة مفردة عند الحيوانات، معروفة، ومثال ذلك، مركبات النتروزامين nitrosamines.

قلوانيات الإرغوت ergot alkaloids أو الستيلبوستيرول stilbosterol في أثناء الأسبوع الأول بعد الإخصاب fertilisation إجهاضاً قد لا يمكن تمييزه. وتُعَدّ فترة تخلّق الأعضاء organogenesis أكثر الفترات تعرضاً للشذوذات التشريحية الرئيسية وتحدُث في خلال الأسابيع 2 – 8 من الحياة داخل الرحم (4 – 10 أسابيع بعد اليوم الأول من الحيض الأخير). وتُعَدّ الشذوذات أقل دراماتيكية تشريحياً بعد تشكيل الأعضاء. وهكذا تُعَدّ فعالية الماسخ teratogen (teratos: مسخ) أكثر تخريباً مباشرة بعد الانغراس implantation بجرعات قد لا تضُرّ بالأم وفي زمن قد لا تعرف فيه أنها حامل.

تتضمَّن الأدوية المعروفة كماسخة الأدوية السامة للخلية cytotoxics، الوارفاريــن، والكحــول، والليثيــوم، والميتوتريكسات، والفنتوين phenytoin، والفالبروات valproate، ومثبطات الإنزيم المحولة للأنجيوتنسين ACE inhibitors والأيزوتريتينوين isotretinoin. ويمكن للتداخل الانتقائي أن يُنتج شذوذات تشريحية مميِّزة، وكان عيب تفقّم الأطراف phocomelia (الطرف الشبيه الزعنفة flipper-like) أحد العوامل التـــي سارَعت في إدراك الثاليدوميد thalido-mide. (راجع الفصل 5 في ما يتعلّق بالثاليدوميد).

وَقَعت أدوية لا تُعَدّ ولا تحصى موضع الشّك. وتتضمَّن الأدوية التـــي وُجدَت البيّنة على مأمونيتها في ما بعد، الديازيبام diazepam، ومانعات الحمل الفموية، ومبيدات النطاف spermicides والساليسيلات salicylates. ومن الطبيعي أن يكون هذا الموضوع أحد الأمور الانفعالية الشديدة من منظور الآباء والأمهات. ولا تُعَدّ القائمة المُحَدِّدة للأدوية غير المأمونة قائمةً عملية. إذ يعتمد العديد منها على الجرعة المتناوَلَة والمرحلة من الحمل. يجب أن يُتبَع هذا الموضوع في النشرة المعاصرة.

الحَمْل المتأخر Late pregnancy لن تسبب الأدوية عيوباً تشريحية فادحة كالتـــي يمكن أن تحدث عند إعطائها في الحمل المبكر، لأن الأعضاء الهامة قد تشكلت مسبقاً. يمكن أن يسبب إعطاء الهرمونات، أو الأندروجينات أو البروجستيرونات تَذْكيراً masculinisation جنينياً؛ يمكن أن يسبب اليوديد iodide والأدوية المضادة للدرق antithyroid بالجرعات العالية دُراقاً جنينياً fetal goiter كما يسببه الليثيوم؛ يمكن أن تتداخل التتراسيكلينات مع تطوّر الأسنان والعظام، ويجري رَبْط مثبطات الإنزيمات المحولة للإنجيوتنسين مع خلل التكوّن النبيـــي الكلوي dysgenesis وعيب تعظُّم الجمجمة skull ossification. يعيق تدخين التبغ النمو الجنينـــي، لا يسبب شذوذات تشريحية عند الإنسان بقدر ما يُعرَف حتـــى الآن.

قد تؤَجِّل مثبطات سينثاز البروستاغلانديـن prostaglandin synthase (الأسبرين، الإندوميثاسين) بدء الولادة، وتسبب إغلاق القناة الشريانية ductus arteriosus عند الجنين، والتـــي تعتمد سالكيتها patency على البروستاغلانديـنات. وقد تحدث الأرجية الدوائية لدى الأم وعند الجنين أيضاً، ويمكن تحسيس الجنين بدون أي تأثير على الأم، مثل قلّة الصفيحات thrombocytopenia عند الوليد من المدرات البولية الثيازيدية.

ولقد حازَ اقتراح أن يكون سبب السادّ الخَلْقي congenital cataract (بسبب تمسيخ denaturation بروتين العدسة lens) هو الأدوية، على بعض الدعم عند الإنسان. يجري تركيز الكلوروكين والكلوربرومازين في عين الجنين. ومن الحكمة تجنبهما أثناء الحمل ما أمكن لأن كليهما قد يسبِّب اعتلال الشبكة retinopathy.

مضادات التخثر أثناء الحمل: راجع الفصل 28.

يمكن أن تسبب الأدوية المعطاة للأم قُبَيل الولادة تأثيرات ما بعد الولادة postnatal: قد تستديم مُخمِّدات الجهاز العصبـــي المركزي CNS depressants في المولود وتؤثر عليه أياماً بعد الولادة؛ يمكن أن تسبب مضيقات الأوعية ضائقة جنينية بإنقاص التروية الدموية للرحم؛ قد تُخل محصرات المُستَقْبِلة الأدرينية البيتا β بإستجابة الجنين تجاه نقص التأكسج hypoxia؛ تُزيح السلفوناميدات البيليروبين من بروتين البلازما (اختطار اليرقان النووي kernicterus)؛ يمكن أن تسبب مضادات التخثر نزفاً haemorrhage.

وقد يُظهر الأطفال المولودين لأمهات معتمدات على الأفيونيات متلازمة السحب الفيزيائي physical withdrawal

syndrome.

الأدوية المعطاة أثناء الولادة Drugs given during labour يمكن لأي دواء يقوم بتثبيط التنفس عند الأم أن يسبب خموداً تنفسياً لدى الوليد newborn؛ تعَدّ المسكنات الأفيونية ذات سمعة سيئة في هذا السياق، ولكن ثمّة صعوبة أيضاً مع جميع المهدئات sedatives والمبنّجات أي المخدرات العامة؛ وقد تسبب أيضاً ضائقة جنينية بإنقاص الجريان الدموي الرحمي، وإطالة الولادة بتثبيط عضلة الرحم.

قد يسبب الديازيبام (والمخمّدات الأخرى) بالجرعات العالية نقص التوتر hypotonia لدى الطفل وربما تتداخل مع الإرضاع suckling. وتبقى احتمالية التأثيرات السلوكية المتأخرة بسبب التطور المُختَلّ للجهاز العصبي المركزي بسبب الأدوية النفسية psychotropic المستخدمة أثناء الحمل؛ وقد ظهرت مثل هذه التأثيرات عند الحيوانات، وتتضمن قابليتها المُختَلّة في تعلّم طريقها ضمن المتاهات mazes.

كشف الماسخات Detection of teratogens تُعَد الشذوذات التشريحية الأسهَلَ في الكشف. ويمكن أن تحدث تأثيرات غير تشريحية (وظيفية) أيضاً، إنّ استعمال مصطلح الإمساخ teratogenesis هنا غير ملائم (راجع التعريف السابق). وتتضمَّن الماسخات التأثيرات على الكيمياء الحيوية للدماغ التـي قد تمتلك عقابيل سلوكية لاحقاً.

ثمّة خلفية عفوية أساسية لوقوع العيب الولادي في المجتمع (حتـى 2%)، لهذا يَجْلِب كشف الماسخ المنخفض الدرجة الذي يزيد الوقوع incidence في أحد الشذوذات الأشيع، مهمةً صعبةً جداً. وربما تُعَدّ معظم التأثيرات الماسخة متعدّدة العوامل أيضاً. ويصعب الإدراك حقاً في هذه المنطقة المشحونة بالمشاعر، على العموم ولاسيّما والدي الطفل المصاب.

يحتاج مفهوم الأدوية المأمونة على نحو مطلق للدحض. إذ لا يمكن البتة إظهار أن دواءً ما (أو أي شيء آخر) لا يمتلك فعالية ماسخة عموماً في الحياة الحقيقية، وكذلك الحال في تقدير عدم وجود عامل مساهم في أي شخص وضمن أي ظروف. ولا يمكن اختبار هذا المفهوم ولا برهانه.

دعنا نفترض على سبيل المثال أن عاملاً ما يُضاعف وقوع حالة ذات وقوع طبيعي في 1 من 10000 ولادة. فإذا كانت الفرضية صحيحة، فإن دراسة 20000 امرأة حامل تناولن الدواء و20000 لم تتناوله، قد لا تعطي حالتين من الشذوذ للأولى وحالة للثانية. ولن يُفاجئ الإحصائي statistician بإدراك عدم وجود اعتداد احصائي، وقد يحتاج عشرة أمثال من النساء الحوامل (نصف مليون تقريباً) لإعطاء نتيجة معتدة إحصائياً. وسيكتنف هذا دراسة مشدّدة متعددة المراكز ويجب أن يشارك فيها مئات الأطباء والمستشفيات. ومن ثم يميل المشاركون إلى تكييف البروتوكول ليلائم زبائنهم السريريين ويصعب في النهاية تقييم مصدوقية المعطيات.

يمكن استعمال الأساس الجغرافي المحدود، مع التجارب الجارية منذ سنين كثيرة كبديل. وقد تبدّلت أشياء أخرى في البيئة أثناء هذه الفترة، وهكذا، ومرة ثانية، لن تنال النتائج ثقتنا. كان يُقْتَرَح وجود شيء ماسخ على نحو شحيح في اللبن milk، ولا تُعَد هذه الفرضية مستساغةً على نحو فعلي.

يجب أن نرتب أفكارنا في الممارسة حول الأدوية التـي يمكن إعطاؤها للمرأة الحامل على نحو معقول. أنبدأ من موضع الإتهام المفترَض أو من البراءة المفترضة؟ عندما نختار الأوَّل فلا يمكننا إعطاء أي أدوية للمرأة الحامل لأنه لا يمكننا أبداً برهان خلوّها تماماً من التأثير الماسخ لذا يبدو أنه يجب البدء من موضع البراءة المفترضَة ومن ثم نتخذ جميع الخطوات الممكنة لإيجاد أن الفرضية صحيحة.

وأخيراً، يجب أن نضع المسألة وفقاً لأهميتها بمراعاة النسبة المنفعة/الاختطار. ولا يمكن مراعاة مشكلة الوصف أثناء الحمل من وجهة نظر وحيدة الجانب فقط من المعادلة. يجري تصميم الأدوية على نحو أولي كي تعمل جيداً، وعندما تكون المرأة الحامل عليلة فإن أفضل المصالح بالنسبة لطفلها ولها أن تتحسّن سريعاً قدر الإمكان وعادة ما يعنـي ذلك. تناول أدويتها. يمكن أن نتجادَل حول ضرورة إعطاء الأدوية لمنع القيء، ولكن لا يوجد جدال حول الحاجة إلى معالجة امرأة مصابة بالتهاب السحايا meningitis، أو إنتان الدم septicaemia أو المرض المنقول جنسياً venereal.

وما يجب أن نحاول تفاديه هو المداواة بوساطة وسائل الإعلام media أو الوصف بوساطة النفعيين.

يؤدي الذُعر العام من الدواء المُجَرَّب جيداً إلى استعمال أوسَع للبدائل الأقل تجربةً. ولا نريد أن نُواجَه بسبب ممارستنا نوعاً من الطب الدفاعي defensive المُصَمَّمْ على نحو رئيسي لتجنُّب المقاضاة[14] litigation.

[14] بالإذن من Smithells RW 1983 In: Hawkins DF (ed) Drug

الوظيفة التوالدية الذكرية

MALE REPRODUCTIVE FUNCTION

قد تحدث العنانة impotence مع الأدوية المؤثرة على الوظيفة الودّية المستقلةautonomic sympathetic function كبعض مضادات فرط ضغط الدم.

يَنْقُص الإنطاف spermatogenesis باستعمال عدد من الأدوية التـي تتضمن السلفاسالازين sulfasalazine والميسالازين mesalazine (القابل للعكس reversible)، والأدوية المضادة للسرطان السامة للخلية cytotoxic (القابلة للعكس والمتعذّرة العكس irreversible) والنتروفورانتوين nitrofurantoin. ثمّة انحدار شامل في تركيز النطاف لسبَب بيئي على ما يبدو، ومثال ذلك، الكيماويات التـي تمتلك فعالية إستروجينية.

ولا تزال العيوب الولادية بسبب النطاف الشاذّة غير مؤكدة.

المناقشة العامة GENERAL DISCUSSION

عادةً ما تكون التأثيرات السامة على البشر غير المُتَكَهَّنة قابلةً للعكس، ولكنه يجب على أكثر المُتَحَمِّسين المتفائلين بالأدوية ألاّ ينفروا من اعتقاد أن الوصفات المكتوبة بخط يدهم تُنتِج أطفالاً مُشَوَّهين أحياء.

تُعَدّ المعطيات السريرية الآن مفتوحةً على الارتياب الحتمي، وأي قائمة من الأدوية المريبة مصيرها الإهمال والضياع السريع جداً. ولذا يجب متابعة هذا الموضوع في المطبوعات الدورية ومعلومات المُصَنِّعين المعاصرة.

يمتلك الإشراف الطبـي واجباً صعباً في الإحجام عن جميع الوصفات غير الأساسية للأدوية، ولنَقُل ذات الاستعمال المنتشر منذ أقل من 10 – 15 عاماً، لجميع النساء القادرات على التوالد. ولا يكفي الاحتراس بمجرّد سؤال المرأة عن الحمل أو عن إمكانية أن تكون حاملاً، ولا بدّ من مراعاة احتمالية أن تصبح المرأة حاملاً أثناء تناول الدواء ما لم تكن كذلك حين وصف الدواء.

ولا بدَّ بصورة خاصة من تقييد العلاج الدوائي لِعَرَض غثيان الصباح في الحمل إلى الحد الأدنـى، لأنّه يحدث أثناء زمن يُعَدّ فيه الجنين سريع التأثّر؛ ولكن القيء الوخيم مع تبدلاته الكيميائية الحيوية المرافقة قد يُضرّ هو نفسه بالجنين.

وهكذا، وقبل إدانة الدواء كسبب للضرَر الجنينـي، لا بدَّ من مراعاة ما إذا كان المرض الذي أعطي الدواء من أجله مسؤولاً أو أن مَرَضاً آخر داغلاً intercurrent كان مسؤولاً. ولما كان اختبار الدواء على البشر هو الطريق الوحيد للتأكد من أنه يسبب ضرراً جنينياً عند البشر، فينبغي على الأطباء بالضرورة (أ) الاشتباه بالشذوذ المُحَرَّض بالدواء عند حدوثه و(ب) التبليغ عنه إلى منظمة مركزية (كلجنة المملكة المتحدة لمأمونية الأدوية UK Committee on Safety of Medicines) أو في السجِلّ الوطنـي لجميع العيوب الولادية (ينبغي حفظ مثل هذا السجل على نحو نموذجي مع التاريخ الدوائي الكامل للأم منذ ما قبل الحمل). ولسوء الحظ، لا تُعَدّ هذه المتطلبات مُرْضِيَة بسهولة. وتُعَدّ الشذوذات الخَلْقِيَّة الصُغرى شائعة في غياب المعالجة الدوائية وقد يُعَدّ بعضها غير قابلاً للتكهُّن كالذكاء الناقص أو قابلية التعلُّم المنقوصة. إضافة إلى أنه بقدر ما يكون إدخال الدواء الجديد على نحو أكثر تحذيراً، تأتـي الصعوبة الأشدّ في تحريه بوساطة الطرق الوبائية، والقدرة على إحداث الشذوذ الجنينـي. ويحصل هذا ولاسيّما عندما يكون الشذوذ الناتج شائعاً بوضوح سابقاً، ويتسبَّب الضعف البشري أيضاً في أن يكون أي نظام تبليغ مستند إلى التعاون الطوعي أقل من الكامل.

توجد إمكانية للشذوذات الجنينية الناتجة عن الأدوية المأخوذة من قبل الأب ولكن يجب البدء باستقصائها فحسب.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Edwards I R, Aronson J K 2000 Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 356: 1255–1259

Ewan P W 1998 Anaphylaxis. British Medical Journal 316: 1442–1445

Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. Lancet 356: 1505–1511

.and pregnancy. Churchill Livingstone, Edinburgh

(lists drugs that are safe and unsafe to use in pregnancy)

Meyer U A 2000 Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 356: 1667–1671

Pirmohammed M et al 2000 Adverse drug reactions. British Medical Journal 316: 1295–1298

Scott J L et al 1965 A controlled double-blind study of the haematologic toxicity of chloramphenicol. New England Journal of Medicine 272: 1137

Vervolet D, Durham S 1998 ABC of allergies: adverse reactions to drugs. British Medical Journal 316: 1511–1514

Herbst A L 1984 Diethylstilboestrol exposure—1984 [effects of exposure during pregnancy on mother and daughters]. New England Journal of Medicine 311: 1433–1435

Kaufman D W, Shapiro S 2000 Epidemiological assessment of drug-induced disease. Lancet 356: 1339–1343

Knowles S R, Uetrecht J, Shear N H 2000 Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. Lancet 356: 1587–1591

Koren D, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. New England Journal of Medicine 338: 1128–1137

9

التسمُّم، الجرعة المفرطة، الدرياقات

Poisoning, overdose, antidotes

الملخص

- التسمم الذاتي المُتَعَمَّد والعارض.
- مبادئ المعالجة.
- المسائل النوعية للسُمّ.
- التدابير العامة.
- التسممات النوعية: السيانيد، الميثانول، الإيثيلين غليكول، الهيدروكربونيات، المذيبات الطيارة volatile solvents، المعادن الثقيلة، مبيدات الأعشاب herbicides، مبيدات الهوام pesticides، المواد البيولوجية (يجري التعامل مع الجرعة المفرطة من الأدوية الطبية تحت عناوين العوامل الإفرادية لكل منها).
- العوامل المسببة للعجز incapacitating agents: الأدوية المستخدمة للتعذيب torture.

التسمم الذاتـــي Self-poisoning

التسمم الذاتـــي المتعمَّد Deliberate self-poisoning

تعزى زيادة وقوع incidence الضرَرْ الذاتـــي المُتَعَمَّد إلى الانتشار العشوائي الحديث "للدواء ووصف الدواء". ويفتقد أغلب الأشخاص الذين يقدمون على ذلك إلى القَصد الانتحاري الخطير ولهذا يُمَنّحون مصطلَح الانتحارات التظاهرية parasuicides. ويُعَد التسمّم الوسيلة المختارة لدى أكثر من 90% من الحالات في المملكة المتحدة UK، وغالباً بوساطة الأدوية المأخوذة بجرعة مفرطة overdose، وتُقَدَّر هذه بحوالي 70000 قبول في المستشفيات سنوياً في إنكلترا England وويلز Wales (تعداد السكان 51 مليون). ويجري تناول دوائين على الأقل في أكثر من 30% من النوائب episodes، ولا يتضمّن ذلك الكحول الذي يُؤخَذ أيضاً في أكثر من 50% من الحالات؛ يتزايد الآن استخدام الأدوية المنومة hypnotic والمهدئة sedative، والأدوية النفسية التأثير psychotropic. ولا تُعَدّ النُوَب episodes المتكررة نادرةً[1]. تُستعمل الأدوية الموصوفة في أكثر من 75% من النُوَب episodes ولكن يميل الفتيان ما بين 13 – 19 عاماً teenagers إلى استعمال المُسَكِنات غير الموصوفة المتاحة بالبيع المباشر، ومثال ذلك، الباراسيتامول، ولابدَّ أن نضع في ذهننا سُمّيّته الخطيرة الممكنة. يُعَدّ معدل الوفيات بسبب التسمّم الذاتـــي منخفضاً جداً (أقل من 1% من قبولات المستشفى الحادة)، ولكن، لا تزال الانتحارات "الكاملة" بالتسمم حوالي 3500 سنوياً في إنكلترا وويلز.

غالباً ما يحدث التسمم الذاتـــي العارِض المسبب للقبول في المستشفى بين الأطفال دون 5 سنوات، وغالباً مع أدوية متروكة بمتناولهم أو كيماويات منـــزلية، ومثال ذلك، المبيّضات bleach، والمنظفات detergents.

[1] المثال المتطرِّف: هو شاب أُدخل إلى المستشفى على مدى فترة 6 سنوات على إثر 82 نائبة episode من التسمم الذاتـــي self-poisoning، إذ استعمل الباراسيتامول في 31 منها؛ كان قبلها مضطرباً، ذا تنشئة حزينة unhappy وكان قد طُرِدَ من الأسطول الدانماركي ومن الجيش البريطانـــي. Prescott LF et al 1978 British Medical Journal 2: 1399.

مبادئ المعالجة Principles of treatment

تعتمد المعالجة الناجحة للتسمم الحاد على التوليف بين السرعة والإحساس العام، وكذلك على طبيعة السم poison، والمقدار المأخوذ والزمن المنقضي على أخذه. ويتطلّب أغلب هؤلاء المقبولين في المستشفى المراقبة والتدابير الداعمة الطبية والتمريضية أثناء استقلاهم واطراحهم للسُّم. ويتطلب بعضهم درياقاً antidote نوعياً أو إجراءً نوعياً لزيادة الإطراح. ونحتاج إلى مرافق العناية المكثّفة للقليل منهم فقط. تُوَفّر مراكز خدمة المعلومات الوطنية للسموم National Poisons Information Service في المملكة المتحدة UK المعلومات والنصيحة عبر الهاتف ليلاً ونهاراً[2].

التدابير النوعية للسُّم

Poison-specific measures

استعراف السُّم (السموم)

IDENTIFICATION OF THE POISON (S)

تتكوّن أجزاء المعلومات الرئيسية من:

- التعرّف على المادة (المواد) المأخوذة.
- الجرعة (الجرعات).
- الوقت المُنقضي على التسمم. ربما يكون البالغون على وعي كاف لإعطاء بعض الإيضاح عن السمّ أو قد يشيروا له في ملحوظة الانتحار، وقد توجد بيّنة ظرفية أخرى. تتاح "الاستقصاءات" الكيميائية الحيّوية السريعة (1 – 2 ساعة) للبلازما أو البول ولكن من الأفضل ادّخارها من أجل المصابين بالاعتلالات الوخيمة أو غير الواعين الذين لا يعرف سبب سباهم coma. لابدَّ من تحليل البلازما من أجل المواد النوعية في الحالات المشكوك بها بالتسمم بالباراسيتامول أو الحديد، لتوضيح منْ هم المرضى الذين ينبغي أن يتناولون الدرياقات antidotes؛ وهذا مطلوب أيضاً للساليسيلات salicylate، والليثيوم وبعض الأدوية المهدئة sedative، ومثال ذلك، مشتقات ثلاثي كلور الايثانول trichloroethanol، والفينوباربيتون، عندما توجد حاجة لِقرار عن قلونة البول، أو الديال الدموي haemodialysis أو التسريب الدموي haemoperfusion. قد توفّر الاستجابة للدرياق النوعي تشخيصاً، ومثال ذلك، توسُّع الحدقتين المتقبضتين وزيادة المعدَّل التنفسي إثر التسريب الوريدي للنالوكسون naloxone (التسمم الأفيوني opioid)، أو اليقظَة arousal من فِقدان الوعي استجابةً للفلومازينيل flumazanile الوريدي i.v. (بالتسمم بالبنـزوديازيبين benzodiazepine).

[2] توجد أرقام الهاتف في كتيِّب الوصفات الوطنـي البريطانـي (BNF).

الوقاية من الامتصاص الإضافي للسم

PREVENTION OF FURTHER ABSORPTION OF THE POISON

من البيئة From the environment

ينبغي نقل المريض من البيئة السامة ونـزع ملابسه الملوّثة وتنظيف جلده عندما يكون السم قد استنشق أو امتص من خلال الجلد.

من المعى From the gut

المُمْتزّات الفموية Oral adsorbents. يُنقِص الفحم المُنشَّط Activated charcoal (Carbomix Medicoal) امتصاص الدواء وهو أفضل من شراب عرق الذهب ipecacuanha أو غسل المعدة gastric lavage، وهو الأسْهَل إعطاءً وله آثار ضائرة قليلة جداً. ويتكوّن من مسحوق أسوَد ناعم جداً مُحَضَّر من مادة نباتية، ومثال ذلك، لُبّ الخشب wood pulp، وقشرة جوز الهند coconut shell، ويجري "تنشيطه" بوساطة غاز مؤكسِدْ بدرجة حرارة مرتفعة لِيُخَلِّق شبكة من الثقوب الدقيقة (10 – 20 نانومتر) مّما يعطيه مساحة سطحية واسعة جداً نسبة للوزن (1000 متر مربع/غرام). فيرتبط هذا مع ضرب واسعٍ من المركبات في المعى ولذا يزيل فعاليتها. وهكذا من الأسهَل وضع قائمة بالاستثناءات، أي بالمواد التـي لا تُمتَزّ بالفحم وهي:الحديد، والليثيوم، والسيانيد cyanide، والحموض والقلويات alkalis القوية، والمذيبات العضوية والعوامل الأكّالة corrosive agents.

يأتـي الفحم المُنَشّط في الواقع كأقرَب ما يفي بالفكرة

الغامضة عن التطلّع الغابر في القِدَم إلى "درياق شامل[3] universal antidote". وينبغي إعطاؤه بأسرع ما يمكن بعد ابتلاع مقدارٍ سام من السم القوي، في حين لا يزال مقدار هام غير ممتص (أي في خلال 1 ساعة نموذجياً). ويحتاج الفحم المنشَّط بمقدار 5 – 10 أضعاف السم وزناً لِوَزن كي يكون أكثر فعالية؛ أمّا الجرعة البدئية initial dose الاعتيادية عند البالغ فهي 50 – 100 غرام. وينبغي إعطاء الفحم من خلال أنبوب أنفي معدي إذا كان المريض مصاباً بالقيء. ويُسَرِّع الفحم المنشَّط أيضاً إزالة elimination السم الذي جرى امتصاصه.

يبدو الفحم المنشَّط مأموناً نسبياً على الرغم من أنه غير مُستَساغ، ولكن قد يحدث انسداد أمعاء ميكانيكي مع الاستعمال المتكرر. ويمكن لارتشاف الفحم في الرئتين أن يسبب نقص التأكسج hypoxia بسبب الانسداد والتحويل الشرياني arteriovenous shunting. يَمتَزّ الفحم عرق الذهب ipecacuanha ولذا تزال فعاليته، ولكن يمكن استخدامه بعد القيء emesis المُفيد عندما تُصنَّف هذه الطريقة بأنها ضرورية؛ يجري أيضاً امتزاز الميثيونين methionine المستخدَم فموياً من أجل التسمم بالباراسيتامول.

وتمتلك الممتزات adsorbents الأخرى استعمالات نوعية. تربط ترابيّة فولَر Fuller's earth والبنتونيت bentonite (وكلاهما أشكال طبيعية لسيليكات الألمنيوم) بمبيدات الأعشاب herbicides، والباراكوات paraquat (الفحم المُنَشَّط هو الأفضل) والدي كوات diquate؛ ويَمتَزّ الكوليستيرامين cholestyramine والكوليستيبول colestipol الوارفارين.

غسل المعدة Gastric lavage يجلب المخاطر كما يجلب المنافع؛ هو الوسيلة الأفضل للبالغ المقبول في المستشفى الذي يُعتقد أنه تناوَلَ مقداراً من السم مهدداً للحياة في خلال ساعة واحدة (أو أكثر في حالة الأدوية التي تؤجل الإفراغ المعدي، ومثال ذلك، الأسبرين، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومُحاكيات الودّي، والثيوفيلين، والأفيونات). قد يكون غسل المعدة إجراءً مُثمراً لدى أي مريض فَقَدَ الوعي ويُعتَقَد أنه ابتلع سُمّاً ووُفِّرَ له حماية للطرق الهوائية بوساطة مُكفَّف لتنبيب الرغامى cuffed endotracheal tube. وعلى النقيض من ذلك قد يشطف الغسل المعدي المادة المبتلعة إلى الأمعاء الدقيقة، ويُحَسِّن امتصاصها. ويُعَدّ تَرْك الفحم المنشَّط في المعدة بعد الغسل ملائماً لإنقاص الاختطار. ومع ذلك، يجب إخضاع المرضى الذين ابتلعوا مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو الأدوية المُخَمِّدة مركزياً، للرصد المستمر بعد الغسل.

يأتي إمرار أنبوب معدي في المقام الثاني من الإجراءات الإنعاشيّة الطارئة، بعد ترسيخ تنفس مضبوط أو إخماد الاختلاجات. إذ لا يمكن اكتساب أي شيء من رشف معدة لجثة هامدة.

القيء Emesis استُخدم للأطفال وأيضاً للبالغين الذين يرفضون الفحم المُنَشَّط أو غسل المعدة، أو عندما لا يكون السم مُمتَزاً بوساطة الفحم المنشَّط. لقد تَمَّ التخلي عن الاستخدام الروتيني للقيء في أقسام الطوارئ إذ لا توجد بيّنة سريرية تجريبية على أن هذا الإجراء يُحَسِّن نتائج المرضى المتسممين، ويُحَرَّض القيء فقط عند المرضى الواعين تماماً، بوساطة المزيج المقَيِّء لعرق الذهب ipecacuanha، 10 مل للأطفال 6 – 18 شهراً، و15 مل للأطفال الأكبر عمراً و30 مل للبالغ (كتيب الوصفات الوطني البريطاني (BNF)، أي يمكن تناول المستحضر نفسه لجميع الأعمار ولكن بجرعة مختلفة، متبوعاً بكأس مملوء بالماء (250 مل). يُعَدّ الإيميتين emetine مكوِّناً فعّالاً لعرْق الذهب؛ ويمكنه أن يسبِّب القيء vomiting لمدة طويلة، وإسهالاً ونُعاساً drowsiness ممّا قد يُعَدّ إلتباساً وتخليطاً مع تأثيرات السم المبتلع. وقد يَنشأ التهاب رئة شَفْطي aspiration pneumonia بعد إعطاء عرق الذهب

[3] لم يكن يعتقد في قرون خَلَت بإمكانية وجود درياق antidote مفرَد لجميع السموم فحسب، بل كان موجوداً فعلياً. وهو درياق أندروماخوس Theriaca Andromachus، المستحضَر المكوَّن من 72 (رقم سحري) مُكَوِّن، بينها ماله أهمية خصوصية مرتبطة بلحم الحية snake (الأفعى viper). وقد اخترعَ هذا الدرياق أندروماخوس الذي كان ابنه طبيباً للإمبراطور الرومانسي نيرون Nero (AD37-68).

حتـــى عند المرضى الواعين تماماً.

يمنع استعمال تحريض القيء أو غسل المعدة للسموم الأكّالة corrosive بسبب وجود اختطار انثقاب المعي، وكذلك لمشتقات النفط، لوجود خطر إحداث ذات رئة (التهاب رئة) كيميائية استنشاقية يفوق أهمية غسل المادة من المعدة.

المسهلات الشديدة Cathartics أو إرواء كامل المعي[4]

استُعملت لإزالة مستحضرات الإطلاق المديد sustaines-release، ومثال ذلك، الثيوفيلين، والحديد، والأسبرين. تُعَدّ البيّنة على منفعة ذلك موضع جدال. وعموماً، يُفَضَّل عنها الفحم المُنَشَّط بجرعات متكررة (10 غرام). تُعَدّ مستحضرات الإطلاق المديد شائعةً الآن، وقد ماتَ المرضى بسبب الفشل في إدراك خطورة استمرار إطلاق الدواء من مثل هذه المنتجات، بعد غسل المعدة الناجح ظاهرياً.

الدرياقات النوعية[5] SPECIFIC ANTIDOTES

تُنقص الدرياقات أو تُنهي تأثيرات السموم من خلال مجموعة من الآليات التـــي يمكن تصنيفها كما يلي:

- المستقبلات receptors، التـــي قد يجري تنشيطها، أو إحصارها أو تحويلها.
- الإنزيمات، التـــي قد يجري تثبيطها أو استِنْشاطها.
- الإزاحة عن مقرات الارتباط النسيجية.
- التبادُل مع السمّ.
- إعاضة المادة الأساسية/الضرورية
- الارتباط مع السم (متضمناً الخَلْب chelation).

يوضح (الجدول 1.9) هذه الآليات مع الدرياقات ذات القيمة العلاجية.

العوامل الخالبة CHELATING AGENTS

تستعمل العوامل الخالبة من أجل التسمُّم بالمعادن الثقيلة. إذ إنها تُضَمِّن أيونات المعدن في بنية حلقة داخلية في الجزيء العائد لها (من الإغريقية: *chele*، المِخلَب) بوساطة وسيلة من المجموعات البنيوية المسمَّاة لجائن ligands (من اللاتينية: *ligare*، يرتبط)؛ تُشَكِّل العوامِل الفعالة معقدات خاملة بيولوجياً وثابتة تُطرَح في البول.

الديمركابرول Dimercaprol (British Anti-Lewisite, BAL). يُعَد الزرنيخ arsenic والأيونات المعدنية الأخرى سامة في التركيز المنخفض لأنها ترتبط مع مجموعات سلفهيدريل SH الإنزيمات الأساسية، وهكذا تُزيل فعاليتها. يُوَفِّر الديمركابرول مجموعات SH التـــي ترتبط مع أيونات المعدن لتشكل مركبات حلقية غير ضارَّة نسبياً، تُطرَح في البول على نحو رئيسي. ولَمّا كانَ الديمركابرول نفسه، يُؤَكسَد في الجسم ويُطرَح كلوياً، فلا بدَّ من إعادة إعطائه للتأكد من زيادة توافره حتـــى تَتمّ إزالة المعدَن كله.

قد يُستخدَم الديمركابرول في حالات التسمم بالأنتيمون antimony، أو الزرنيخ arsenic، أو البزموت bismuth، أو الذهب أو الزئبق (اللاعضوي، ومثال ذلك $HgCl_2$).

تُعَدّ الآثار الضائرة شائعة، ولاسيمّا مع الجرعات الأكبر، وتتضّمن الغثيان والقيء، وسيلان الدمع lachrymation والإلعاب salivation، والمَذَل (تشوش الحِسّ) paraesthesia، والأوجاع aches والآلام العضلية، والطفح الشَرَوي urticarial rashes، وتسرّع القلب وضغط الدم المرتفع. وقد يُسَبِّب فرط الجرعة الكبير فرط التنفس overbreathing، والرعاش tremors العضلي، والاختلاجات والسبات/الغيبوبة coma.

---

[4] الإرواء بحجوم ضخمة من محلول كهرلي لغليكول بولي إيثيلين، إذ يسبب مستحضر Klean-Prep مثلاً عن طريق الفم اضطراباً سائلاً وكهرليتياً ضئيلاً (طوِّر كمستحضر لتنظير القولون). ويمكن استعمال المغنــزيوم أيضاً.

[5] عُرِفَ Mithridates الكبير (132-63 قبل الميلاد) ملك Pontus (في آسيا الصغرى) بطموحه، وقسوته وتحايله. قَتَلَ أمّه... وقوّى نَفْسه بشرب الدرياقات تجاه السموم التـــي حاوَلَ أعداؤه الواطنون قتله بها (Lempriere). كان Mithridates حزيناً إذ أجبَرَ زوجته على تسميم نفسها عندما حاوَلَ ابنه قتله أيضاً. ثمّ حاوَل تسميم نفسه، ولكن عَبَثاً، فقد قوَّت الدرياقات الكثيرة التـــي كان يتناولها في المرحلة الباكرة من حياته بنيته فصارَ منيعاً immune. لقد أُجبِرَ على طعن نفسه، لكنه سَعَى إلى مساعدة الرقيق في إكمال مهمته. يجب على الأطباء الجُدُد أن يحاطوا علماً بالدرياقات الفعالة الأقلّ شمولاً، ولقد وُضِع بعضها في قائمة بالجدول 1.9.

الجدول 1.9: بعض الدرياقات النوعية، ودواعي استعمالها وطَرْز الفعل (انظر الفهرس).

الدرياقات Antidotes	دواعي الاستعمال Indications	طَرْز الفعل Mode of action
أسيتيل سيستين acetylcycteine	باراسيتامول، كلوروفورم، رباعي كلوريد الكربون	يُعيض مخازن الغلوتاثيون المُستَنفَدَة
أتروبين	مثبطات الكولينستيراز، مثل مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية، التسمُّم بمُحْصِر-بيتا β.	يحصر المستقبلات الكولينية المُسْكارينية. إحصار المبهم، يُسَرِّع معدَّل القلب.
بنــزاتروبين benzatropine	إضطرابات الحركة المُحَرَّضَة بالأدوية.	يحصر المستقبلات الكولينية المُسْكارينية.
غلوكونات الكالسيوم	حمض الهيدروفلوريك hydrofluoric acid، الفلوريدات fluorides.	تربط أيونات الفلوريد أو تُرَسِّبها
ديفيروكسامين desferrioxamine	الحديد iron	يَخلب أيونات الحديدي ferrous ions.
إيديتات دي كوبالت dicobalt edentate	السيانيد cyanide ومشتقاته، مثل أكريلونتريل	يَخلب chelates ليُشكِّل سيانيدات - الكوبالتـي والكوبالتو غير السامَّة.
شُدَف الضد النوعي - للديجوكسين digoxin-specifi antibody fragments (الشدفة الرابطة للمستضد FAB)	غليكوزيدات الديجيتال	يربط الغليكوزيد الحرّ في البلازما، ويُطرَح المعقَّد في البول.
الديمركابرول dimercaprol (BAL).	الزرنيخ، النحاس، الذهب، الرصاص، الزئبق اللاعضوي.	يَخلِبُ أيونات المعدن.
الإيثانول	الايثيلين غليكول، ميثانول.	يتنافَس على نازعة هيدروجين الكحول والأسيتالدهيد، مانعاً تشكيل المستقلبات السَامَّة.
فلومازينيل flumazenil.	مركبات البنــزوديازيبين	يتنافَس على مستقَبلات البنــزوديازيبين.
حمض الفولينيك foliinic acid	ضواد حمض الفوليك، مثال، ميثوتريكسات، تريميثوبريم.	يُحَوِّل الإحصار في استقلاب الفولات.
غلوكاكون glucagon	ضواد المستقبلة الأدرينية - البيتا β.	يُحَوِّل إحصار المسقبلة الأدرينية - البيتا β؛ ينبّه تشكيل الأدرينوزين أحادي الفسفات الحلقي cAMP مع تأثير إيجابـي على التقلص العضلي القلبـي.
إيزوبرينالين	ضواد المستقبلة الأدرينية - البيتا β.	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - البيتا β.
ميثيونين methionine	باراسيتامول	يُعيض مخازن الغلوتاثيون المُستَنفَدَة.
النالوكسون	الأفيونات opioids	يتنافَس على المستقبلات الأفيونية.
نيوستغمين	الأدوية المضادة للمسكارينية	يثبط الأستيل كولينستيراز، ويسبب تراكُم الأستيل كولين على المستقبلات الكولينية.
الأكسجين	أحادي أكسيد الكربون	يُزيح أحادي أكسيد الكربون بالتنافس مع مقرات الارتباط على الهيموغلوبين.
بنسيلامين	النحاس، الذهب، الرصاص، عنصر الزئبق (البخار vapour)، الزنك Zinc.	يخلبُ أيونات المعدَن.
فينوكسي بنــزامين	فرط ضغط الدم بسبب ناهضات المستقبلة الأدرينية - الألفا α، مثل مع مثبط أكسداز أحادي الأمين MAOI، كلونيدين، أرغوتامين ergotamine.	يتنافَس على المستقبلات الأدرينية - الألفا α (طويل المفعول).
فنتولامين phentolamine	كما سبق	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - الألفا α (قصير المفعول).

فيتوميناديون (فيتامين K1)	مضادات التخثر الكومارينية (وافارين) والإنداندیون indandione.	يُعيض الفيتامين K.
براليدوكسيم pralidoxime	مثبطات الكولينستيراز، مثل مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية.	يَستَنشط الكولينستيراز على نحو تنافسي.
بروبرانولول	ناهضات المستقبلة الأدرينية – البيتا β، الإفيدرين ephedrine، ثيوفيللين، ثيروكسين.	يحصر المستقبلات الأدرينية – البيتا β.
بروتامين protamine	هيبارين heparin.	يربطه أيونياً ليستَعْدِلَهُ.
زرقة بروسيا (فرّات سداسي سيانو الفرّيك والبوتاسيوم potassium ferric hexacyanoferrate.	الثاليوم (في مبيدات القوارض rodenticides).	تُبادِل البوتاسيوم من أجل الثاليوم.
إيديتات الكالسيوم والصوديوم sodium calciumedetate.	الرصاص lead.	تَخلب أيونات الرصاص.
يونيثيول unithiol	الرصاص، الزئبق العنصري والعضوي.	يَخْلب أيونات المعدن.

اليونيثيول Unithiol (ثنائي مِركابتو بروبان سلفونات dimercaptorpanesulphonate, DMPS) يَخلِب الرصاص والزئبق mercury. على نحو فعّال؛ ويمكن تحمله جيداً.

إيديتات الكالسيوم والصوديوم Sodium calcium-edetate تخلب الكالسيوم من ملح الصوديوم لحمض إيثيلين ثنائي أمين رباعي أسيتيك ethylenediaminetetra-acetic acid (calcium EDTA). وتُعَدّ فعّالة في التسمم الحاد بالرصاص لقدرتها على تبادل الكالسيوم بالرصاص، تُطرَح خلابة الرصاص lead chelate في البول، وتخلف وراءها مقداراً عديم الضرَر من الكالسيوم. وقد يُولَّف ثنائي المركابرول dimercaprol على نحو مفيد مع إيديتات الكالسيوم والصوديوم عندما يكون التسمم بالرصاص وخيماً، ومثال ذلك، مع اعتلال الدماغ encephalopathy.

تُعَدّ *الآثار الضائرة* شائعة باعتدال، وتتضمّن نقص ضغط الدم، والدَمعان lacrimation، وتَيَبُّس الأنف، والعُطاس sneezing، والآلام العضلية والنَفَضات chills. ويُمكن أن يحدث ضرراً كلوياً.

إيديتات ثنائية الكوبالت Dicobalt edetate يشكّل الكوبالت معقّدات ثابتة، غير سامة مع السيانيد. ويُعَدّ ساماً (ولاسيما عندما يكون التشخيص مغلوطاً ولا يوجد سيانيد)، ويسبب فرط ضغط الدم، وتسرّع القلب وألم الصدر؛ ويُعالَج التسمُّم التالي بالكوبالت بإعطاء إيديتات الكالسيوم والصوديوم وغلوكوز وريدي i.v..

البنسيلامين Penicillamine (ثنائي ميثيل سيستين dimethyl-cysteine) يُعَدّ مستقلَباً للبنسلين يحتوي مجموعات SH، وقد يُستخدَم لِخَلْب الرصاص والنحاس copper أيضاً (راجع التنكُّس الكبدي العدَسي Hepatolenticular degeneration). ويستخدم بالأساس لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي.

ديفيروكسامين Desferrioxamine: راجع الحديد.

تسريع إزالة السم
ACCELERATION OF ELIMINATION OF THE POISON

تملك تقنيات إزالة السموم دوراً محدوداً، لكنه يعدُّ هاماً عندما يكون قابلاً للتطبيق. تعتمد كل طريقة على نــزع الدواء من الدوران على نحو مباشر أو غير مباشر ويتطلّب الاستخدام الناجح ما يلي:

- أن يوجد السم بتركيز مرتفع في البلازما نسبةً لما هو موجود في باقي الجسم، أي ينبغي أن يمتلك حجم توزع صغير.
- أن يتفارق dissociate السم سريعاً أي عن مقرات الارتباط مع بروتينات البلازما.
- أن تتعلّق تأثيرات السم بتركيزه البلازمي.

أما الطرائق المستخدمة فهي:

الجرعات المتكرِّرة من الفحم المنشّط
Repeated doses of activated charcoal

لا يَمتَزّ الفحم المُنشَّطْ المعطى بالفَم الدواء المبتلع في المعى

فحسب، بل يمنع امتصاصه إلى الجسم (راجع ما سبق)، ويَمتَز أيضاً الدواء الذي ينتشر من الدم إلى لمعة المعى عندما يكون تركيزه فيها أخفض؛ ويُنـــزع الدواء باستمرار لأن ارتباطه مع الفحم المستنشَط مُتَعَذّر العكس مِمّا يُحافظ على مدروج التركيز؛ يُدعى هذا "بالدَيال المعوي intestinal dialysis". وقد يَمتَزّ الفحم المُنَشَّط أيضاً الأدوية المُفرَزَة في الصفراء، أي بقَطع الدورة المعوية الكبدية. تُظهر البيّنة أن الفحم المستنشَط وبجرعاته المتكرِّرة يَمتَزّ (يُقَصِّر العمر النصفي t1/2) الفينوباربيتال (فينوباربيتون)، والكربامازيبين carbama-zepine، والثيوفيلّين، والكينين، والدابسون dapsone والساليسيلات[6]، salicylate. كثيراً ما يُفضَّل الفحم المُنَشَّط وبجرعات متكررة، على قلونة البول (لاحقاً)، وذلك من أجل التسمُّمْ بالفينوباربيتون والساليسيلات. وينبغي أن تُتبَع الجرعة البدئية للفحم المُنشَّط 50 – 100 غرام، بجرعة لا تقلّ عن 12.5 غرام/ساعة؛ ويُعَد الإعطاء المنتظم في كل ساعة أكثر فعالية من المقادير الأكبر الأقل تكراراً.

تغيير باهاء البول pH وإدرار البول

Alteration of urine pH and diuresis

يمكن جعْل الدواء متأيِّناً ionize بوساطة التداوُل مع الباهاء pH في الرشاحة الكبيبية glomerular filtrate، فيصبح الدواء أقلّ ذوباناً في الشحم، ويبقى في السائل النبيبـــي الكلوي، ولذا يُطرَح في البول (راجع الفصل 7). وتُساعِد المحافظة على جريان البول الجيد (مثلاً، 100 مل/ساعة) في هذه العملية، ولكن لتغيير باهاء pH السائل النبيبـــي الأهمية كلها. وإن ممارسة تقوية إدرار البول diuresis بالفوروسيميد (furo-semide) frusemide والحجوم الكبيرة من السائل الوريدي لا يُضيف شيئاً ذا أهمية لتصفية الدواء ولكن قد يسبِّب تحميلاً مُفرِطاً overload للسائل؛ يستبعد هذا من الاستخدام. قد تُستَخدم القلونة alkalinisation للساليسيلات (<500 ملغ/لتر + الحماض الاستقلابـــي metabolic acidosis، أو أيّ حالة 750 ملغ/ ل)، الفينوباربيتال (<75-150 ملغ/ل) أو مبيدات الأعشاب من مجموعة الفينوكسي phenoxy herbicides، ومثال ذلك، 2,4-D، والميكروبروب mecoprop، وديكلوروبروب dichlorprop. والغَرَض هو المحافظة على باهاء البول من 7.5 – 8.5 بوساطة التسريب الوريدي لبيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate. وتتبايَن المستحضرات المتاحة لبيكربونات الصوديوم بين 1.2 و8.4% (يحتوي 1 مل من مستحضر 8.4% على 1 ميلي مول من بيكربونات الصوديوم) وسيعتمد التركيز المُعطى على حاجات المريض من السائل.

قد تستخدم الحمضَنَة acidification للتسمّمات الوخيمة والحادة بالأمفيتامين amphetamine، والديكسفينفلورامين dexfenfluramine أو الفينسيكليدين phencyclidine. والغرض هو المحافظة على باهاء pH البول من 5.5 – 6.5 بوساطة إعطاء تسريب وريدي من هيدروكلوريد الأرجينين arginine hydrochloride (10 غرام) على مدى 30 دقيقة، متبوعةً بكلوريد الأمونيوم ammonium chloride (4 غرام) كل ساعتين بوساطة الفم. ونادراً ما يكون هذا ضرورياً. ينبغي أن يكفي الفينوكسي بنـــزامين phenoxybenzamine (مُحصر المستقبلة الأدرينية – الألفا α) من أجل الأدوية المشابهة للأمفيتامين.

الدَيال الصفاقي Peritoneal dialysis

يكتنف الديال الصفاقي تَسْتيل سائل مناسب في الجوف الصفاقي. فينتشر السم الموجود في الدم إلى سائل الدَيال باتجاه مدروج التركيز. ومن ثم يُنـــزح السائل ويُستَبدَل. تتطلّب هذه التقنية معدّات قليلة ولكن تقدَّر فعاليتها بنصف فعالية الدَيال الدموي haemodialysis إلى ثلثه؛ وقد تُعَدّ استخداماً قيمّاً من أجل التسمم بالليثيوم والميثانول.

الدَيال الدموي والإرواء الدموي

Haemodialysis and haemoperfusion

غالباً ما يُنجَز الدوران المؤقّت خارج الجسم من شريان إلى وريد في الذراع. يفصِل الغشاء نصف النفوذ الدم عن سائل الديال في الدَيال الدموي فَيَمُرّ السم على نحو منفعل من الدم، حيث يوجَد بتركيز مرتفع. أما مبدأ الإرواء الدموي فهو

---

[6] Bradberry SM, Vale AJ 1995 Journal of Toxicology: Clinical Toxicology 33(5): 407-416.

جريان الدم فوق الفحم المُنشّط أو راتين مبادل للأيون ion-exchange resin ملائم يَمتزُّ السم. ويمكن التغلب على فقدان خلايا الدم وتفعيل آلية التجلّط بدرجة عالية بتغطية الفحم بهلامة مائية للأكريليك acrylic hydrogel التـي لا تُنقِص سَعَة الامتزاز، ويجب إعطاء المريض مضاداً للتخثر هو الهيبارين heparin.

تُعَدّ مثل هذه الطرائق الاصطناعية لنـزع السم من الجسم جائرة، وتتطلّب مهارة وخبرة من جانب الجرّاح operator وهي باهظة التكاليف ولاسيما من حيث الموارد البشرية. لذلك ينبغي أن يكون استخدامها في الحالات الوخيمة من إزالة السم السريرية المطوّلة أو المتقدّمة، عندما يُشير التركيز البلازمي المرتفع إلى درجة خطيرة من التسمم، وعندما يتم نـزع السم بوساطة الإرواء الدموي أو أن الدَيال الدموي يكوِّن إضافة هامّة إلى الطرائق الطبيعية للإزالة elimination.

- يُعَدّ **الدَيال الدموي Haemodialysis** فعالاً من أجل: الساليسيلات (>750 ملغ/لتر + فشل كلوي، أو أي حالة >900 ملغ/لتر)، والإيزوبروبانول isopropanol (يوجَد في غسولات بعد الحلاقة ومحاليل تنظيف النوافذ)، والليثيوم والميثانول.
- يُعَدّ **الإرواء الدموي Haemoperfusion** فعالاً من أجل: الفينوباربيتون (>100 – 150 ملغ/لتر، ولكن تبدو الجرعات الفموية المتكررة من الفحم المنشّط معادلة بالفعالية، راجع ما سبق) والباربيتورات الأخرى، والإثكلوروفينول ethchl-orovynol، والغلوتيثيميد glutethimide، والميبروبامات meprobamate، والميثاكوالون methaqualone، والثيوفيلين، ومشتقات ثلاثي كلورالإيثانول trichloroethanol.

التدابير العامة General measures

التقييم البدئي والإنعاش
INITIAL ASSESSMENT AND RESUSCITATION

ينبغي أن تتضمّن المراجعة السريرية البدئية البحث عن العقابيل المعروفة للتسمُّم والتـي تتضمّن: اختلال الوعي impaired consciousness مع الرخاوَة flaccidity (مركبات البنـزوديازيبين، الكحول، ثلاثي كلور الإيثانول) أو مع فرط المقوِّية العضلية hypertonia (مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والعوامل المضادة للمُسكارينية)، ونقص ضغط الدم، والصدمة shock، واضطراب نظم القلب، والبيِّنة على الاختلاجات convulsions، والاضطرابات السلوكية behavioral disturbances (الأدوية النفسانية التأثير psychotropic)، وانخفاض الحرارة hypothermia، والتهاب الرئة الشَفْطي aspiration pneumonia والنفطات الجلدية cutaneous blisters، والحروق في الفم (أكّالات corrosives).

تُعَدّ المحافظة على تزويد أكسجين كافٍ من الأولويات الأولى. يمكن تحمُّل الضغط الدموي الانقباضـي 80 ملّي متر زئبق عند الشخص الفتـي ولكن يُعَرِّض المستوى دون 90 ملّي متر زئبق الدماغ أو الكلية للخطر عند المسنين. إنّ تمدُّد السرير الوريدي وتوسيعه venous capacitance bed هو السبب الغالب للصدمة في التسمّم الحاد ويمكن إدّخار ضغط الدم بوضع المريض في وضعية الرأس للأسفَل head-down position لتشجيع العود الوريدي إلى القلب، أو باستخدام مُمَدِّد البلازما الغروانـي colloid مثل الهلام gelatin أو النشاء الأثيري etherified starch. قد يكون تطبيق الضغط القلبـي الخارجي ضرورياً وينبغي الاستمرار به حتـى يصبح نتاج القلب مضمون الاستمرار ذاتياً، وقد يتطلب ذلك وقتاً طويلاً عندما يكون المريض ناقص الحرارة hypothermic أو مسموماً بالأدوية المخمِّدة للقلب، ومثال ذلك، مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومحصرات المستقبلة الأدرينية – البيتا β. ويجب امتصاص المفرزات الفموية البلعومية أو المواد المُقَلِّسة من المسلك الهوائي بوضوح.

المعالجة الداعمة Supportive treatment

إنّ الحقيقة البارزة هي أن المرضى الذين شُفيوا من معظم التسممات هم مُؤَكسَجين على نحو كافٍ ومُمَيَّهين hydrated ومُرَوين perfused أيضاً، وتُعَدّ أكثر الآليات نجاعةً في معظم الحالات هي المريض نفسه، إذ ستزيل آليات المرضى الذاتية فعالية السم كله وتطرحه بمجرَّد مرور الوقت. يتطلب المرضى

رعاية معيارية عند فقدان الوعي، والانتباه الخاص للمشكلات المحرضة بالسم والمؤطرة لاحقاً.

لا بدَّ من المحافظة على **المسلك الهوائي Airway**؛ يتطلب بعض المرضى أنبوباً مُكَفَّفاً داخل الرغامى cuffed endotracheal tube وقلّما يتعدّى 24 ساعة.

ينبغي تقييم حاجات **التهوية Ventilation**، تُدعَم بتحليل غاز الدم عند الضرورة. يُعَد الحماض acidosis التنفسي والاستقلابي المختلطين شائعاً. يمكن تصحيح نقص التأكسج hypoxia بدعم الهواء المستنشَق بالأكسجين ولكن تعدّ التهوية الميكانيكية ضرورية عندما يتعدّى ضغط ثنائي أكسيد الكربون $PaCO_2$ 6.5 كيلو باسكال kPa.

يُعَدّ نقص ضغط الدم Hypotension شائعاً، وإضافةً للتدابير الإنعاشية المشار إليها سابقاً، قد يُطْلَب تسريب توليفة من الدوبامين والدوبيوتامين dobutamine بجرعة منخفضة للمحافظة على التروية الكوية.

ينبغي معالجة **الاختلاجات Convulsions** عندما تصبح دائمة أو تطول مدتها. ويُعَدّ الديازيبام وريدياً i.v. الخيار الأول.

كثيراً ما تترافق **اضطرابات نَظْم القلب Cardiac arrhythmia** مع التسمُّم، ومثال ذلك، مع مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والثيوفيلين، ومحصرات المستقبلة الأدرينية – البيتا β. يُعَد الحماض acidosis، ونقص التأكسج واضطراب الكهارل عوامل مساهمة هامة عادةً، وينبغي التأكيد على المعالجة لتصحيحها ولمقاومة إغراء اللجوء إلى دواء مضاد لاضطراب النظم وهو المحاولة الأخيرة. إذ يجب استخدام الدواء الملائم عندما يؤدي اضطراب النظم إلى فشل دوراني محيطي، ومثال ذلك، محصر المستقبلة الأدرينية – البيتا β من أجل التسمم بأحد الأدوية المحاكية للودي.

قد يحدث **نقص حرارة Hypothermia** عندما يختَل تنظيم درجة الحرارة بسبب خمود الجهاز العصبي المركزي CNS. ويجب رصد درجة الحرارة الداخلية على مقياس حرارة مستقيمي rectal مدرّج بأرقام حرارة منخفضة، في حين يجري تمريض المريض في "مكان مُدَثَّر" يحافظ على الحرارة.

قد يؤدي **التوقف عن الحركة Immobility** إلى آفات lesions الأعصاب المحيطية الانضغاطية، ونفطات جلدية cutaneous blisters ونَخَر necrosis فوق البروزات العظمية.

قد ينتج **انحلال الربيدات Rhabdomyolsis** عن الضغط المطوّل على العضلات، ومن العوامل التي تسبب تشنجات عضلية أو الاختلاجات (الفينسيكليدين phencyclidine، والثيوفيلين) أو تتفاقم بفرط الحرارة hyperthermia بسبب التقلّص العضلي، ومثال ذلك، مع MDMA methylene (3.4 dioxy methamphetamine) ("المحدثة للنشوة "ecstasy"). قد نحتاج إلى تعويض الحجم وتصحيح اختلال التوازن الأساسي الحمضي، وقد تقي قلونة البول من النَخْر النبيبي الحاد.

التقييم النفسي والاجتماعي
PSYCHIATRIC AND SOCIAL ASSESSMENT

تُورِّث معظم حالات التسمّم الذاتي بسبب المشكلات بين الأشخاص أو المشكلات الاجتماعية، التي ينبغي مواجهتها. ويُستَحْسَن استعراف العلّة النفسية الرئيسية ومعالجتها.

"عندما يختار الرجل الحكيم الانتحار، يُقال أنه يوجد مبرِّرات لهذا، ولكن نقول عموماً أن هذا لا يُعَدّ زيادةً في العقلانية أن يقتل الناس أنفسهم. يموت معظم الرجال والنساء مُحْبَطين...".[7]

بعض التسممات Some poisonings

(من أجل الأدوية: راجع الأدوية إفرادياً)

المتلازمات السمية الشائعة[8] Common toxic syndromes

تُسبِّب معظم المواد المستخدمة في التسمم العارض accidental أو الذاتي خَلَلاً وظيفياً في الأجهزة العصبية المركزية أو المستقلة autonomic وتُنتِج أنواعاً من التأثيرات

---

[7] فولتير (الاسم المزيَّف لـ Francios-Marie Arouet، كاتِب فرنسي، 1694-1778.

[8] Based on Kulig K 1992 New England Journal of Medicine 326: 1677-1681.

التـــي يمكن تصنيفها على نحو مفيد للمساعدة على استعراف العامل (العوامل) المسؤول.

تتكوّن متلازمات **مضادات المُسكارين Antimuscarinic syndromes**، من تسرع القلب، والحدقات المتوسّعة والجفاف dry، والجلد المتورِّد flushed، واحتباس البول، وحركات المعى المنقوصة، والارتفاع الخفيف في درجة حرارة الجسم، والتخليط confusion، واضطراب نَظْم القلب والنوبات seizures. وكثيراً ما تحدث بوساطة مضادات الذهان antipsychotics، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الهيستامين، ومضادات التشنج antispasmodics وكثير من النباتات.

تتضمن المتلازمات **الكولينرجية (المُسكارينية) Cholin-ergic (muscarinic) syndromes** الإلعاب salivation، والدّمعان Lacrimation، والمغوص البطنية، والسَلَس البولي والغائطي، والقيء، والتعرُّق، وتقبض الحدقة miosis، والتحزُّم fasciculation والضعف العضلي، وبطء القلب، والوذمة الرئوية، والتخليط confusion، والخمود النوبـــي في الجهاز العصبـــي المركزي CNS depression. وتتضمَّن الأسباب الشائعة مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية والمشتقة من الكاربامات carbamate، والنيوستغمين neostigmine وبقية الأدوية المضادة للكولينستيراز، وبعض الفطريات (فطر المشروم mushrooms).

تتضمن متلازمات **محاكيات الودي Sympathomimetic syndromes** تسرُّع القلب، وفرط ضغط الدم، وفرط الحرارة، والتعرُّق، وتوسُّع الحدقة، وفرط المنعكسات، والهياج agitation، والوُهام delusions، والذهان الكبريائي paranoia، والنوبات seizures واضطراب نظم القلب. ويشيع حدوث ذلك بوساطة الأمفيتامين amphetamine ومشتقاته، والكوكايين cocaine، ومزيلات الاحتقان، ومثال ذلك، الإفيدرين ephedrine، والثيوفيلين (تُستبعَد التأثيرات النفسية من الحالة الأخيرة).

تُسبِّب **المهدئات، والأفيونيات والايثانول Sedatives, opioids and ethanol** علامات قد تتضمَّن الخمود التنفسي، وتقبُّض الحدقة miosis، ونقص المنعكسات hyporeflexia، والسُبات coma، ونقص ضغط الدم ونقص الحرارة hypothermia.

التسمم بالكيماويات (غير الدوائية)
Poisoning by (nondrug) chemicals

السيانيد Cyanide يسبب نقص الأُكسجين النسيجي باستخلاب جزء الحديديك ferric من إنـــزيم التنفس داخل الخلوي، أي أُكسيداز السيتوكروم. وقد يحدث التسمم بسبب الإعطاء الذاتـــي لحمض الهيدروسيانيك hydrocyanic (prussic) acid، وبالتعرض العارِض في الصناعة، من خلال استنشاق الدخان من رغوات عديد اليوريثان polyurethane الحارقة في صناعة الأثاث furniture، ومن خلال ابتلاع الأميغدالين amygdaline الموجود في عَجَمات kernels بعض الفواكه التـــي تتضمن المشمش، واللوز والخوخ (مكوِّنات العامل المضاد للسرطان غير المُرَخَّص، لا يتريل laetrile)، أو بسبب الاستخدام الزائد لِنتروبروسيد الصوديوم لمعالجة فرط ضغط الدم الوخيم[9]. وتكون أعراض التسمم الحاد نتيجةً لنقص الأكسجين النسيجي مع الدوخة dizziness، والخفقانات palpitations، والشعور بتقبُّض الصدر والقلق؛ وتُشَمّ رائحة اللوز المُر في النَفَس على نحو مُمَيَّز.

ويوجد الحُماض acidosis والسُبات coma في الحالات الوخيمة جداً. وقد يؤدي سيانيد الهيدروجين المُستَنشَق إلى الموت في خلال دقائق ولكن قد يستغرَق بضعة ساعات عندما يبتلع ingested (يؤكَل) كمِلْح، قبل أن يصبح المريض عليلاً

[9] أو بطُرق أخرى أكثر غَرابة. "رأى طالب طب عمره 23 عاماً كلبه (بوبـــي) يُصاب بوهط دورانـــي مفاجئ. فبدأ بتدليك قلب خارجي له ويجهد تهوية فم لأنف. وبعد دقائق مات الكلب، وشعَرَ الطالب بالغثيان، وتَقَيَّأ وفقَدَ الوعي. وبوصول الضحية إلى المستشفى، اكتشَفَ أحد العاملين الطبيين اليقظين رائحة اللوز المُرّ في نَفَسِه فأعطاه المعالجة المقبولة من أجل التسمم بالسانيد فَشُفيَ المريض على أثر ذلك. تبيَّن أن الكلب كان قد ابتلعَ السيانيد مصادفةً، وأن السم طُرِحَ من خلال الرئتين فاستُنشِق بوساطة فاستنشقه أثناء الإنعاش فَم لأنف" Journal of the American Medical Association 1983. 249: 353.

جداً. ويَضُرّ التعرّض المزمن بالجهاز العصبـي مسبباً اعتلالاً عصبياً محيطياً، وضموراً بصرياً optic atrophy وصمماً عصبياً nerve deafness.

أما مبادئ المعالجة النوعية فهي كما يلي:

- إن *إيديتات ثنائي الكوبالت dicobalt edetate* لخُلابة chelate السيانيد هي معالجة الاختيار عند تأكيد التشخيص. تُعطى جرعة 300 ملّي غرام وريدياً، على مدى دقيقة واحدة (5 دقائق عندما تكون الحالة أقل خطورةً)، متبوعةً فوراً بمقدار 50 ملّي لتر تسريباً وريدياً من الغلوكوز 50%؛ ينبغي إعطاء 300 ملي غرام إضافية من إيديتات ثنائي الكوبالت إذا لم يتبيَّن الشفاء في خلال دقيقة واحدة.
- يمكن أن يعقب ذلك إجراءً من مرحلتين على نحو متبادَل من خلال الإعطاء الوريدي لكل مما يلي:

1. *نتريت الصوديوم sodium nitrite*، الذي يُحوِّل الهيموغلوبين سريعاً إلى ميثهيموغلوبين methaemo-globin، الذي يأخذ أيون الحديديك ferric الذي يكون فيه السيانيد على شكل سيان ميثهيموغلوبين cyanme-thaemoglobin (يمكن تحمُّل حتـى 40% من الميثهيموغلوبين)؛
2. *ثيوسَلفات الصوديوم sodium thiosulphate*، التـي تزيل سمية السيانيد ببطء عبر السماح بتشكيل الثيوسيانات thiocyanate. ويُعَد إعطاء الثيوسلفات إضافة للأُكسجين منهجاً مأموناً عندما يكون التشخيص غير مؤكد.

توجد بينة على أن إعطاء الأكسجين يتغلّب على نقص الأكسجين النسيجي في التسمم بالسيانيد، ولاسيما في ضغطه المرتفع (مُفرِط الضغطية hyperbaric)؛ لا تُعَدّ الآلية مؤكدَّة، ولكن ينبغي إعطاء الأُكسجين.

أحادي أكسيد الكربون Carbon monoxide (CO)

يتشكّل عندما تحترق المواد التـي تحتوي الكربون والهيدروجين بطريقة ناقصة؛ ينتج التسمم من الاستنشاق. يُختَلّ نقل الأكسجين إلى الخلايا وعضلة القلب وتنتج إصابة عصبية neurological؛ وتتضمَّن العقابيل العصبية المؤجَّلَة (2–4 أسابيع): الباركنسونية والعلامات المخيخية cerebellar signs وقد يؤكد تركيز CO في الدم، التعرض (قد يكون تدخين السجائر وحده مسؤولاً عن ما يزيد عن 10%) ولكنه لا يُعَدّ دليلاً على وخامة التسمم. يمكن معالجة المصابين بعلامات نقص التروية القلبية أو العيوب العصبية، بالأكسجين المُفرِط الضغطية hyperbaric، وقد يسبب النقل إلى الحجيرات المفرطة الضغط مشاكل لوجيستية مع أن البيِّنة على نجاعة ذلك لا توال موضع جدال.

الرصاص Lead ينشأ التسمم من بعض أنواع المصادر المهنية (مثل تجديد المنـزل ونـزع الدهان القديم) والترفيهية. كان التعرّض البيئي للرصاص موضوعاً ذا عناية فائقة، كشاهد على التشريعات الوقائية التـي سنّتها دول كثيرة لإنقاص التلوُّث، كنـزع الرصاص من البنـزين مثلاً.

يتضمَّن الرصاص في الجسم مُكوِّناً قابلاً للتبادل السريع في الدم (2%، العمر النصفي البيولوجي 35 يوماً) وتجميعةً في العاج dentine والهيكل skeleton (95%، العمر النصفي البيولوجي 25 عاماً).

كثيراً ما تستعمل إيديتات الكالسيوم والصوديوم في التسمم الوخيم بالرصاص لبدء إطراح الرصاص. إذ تخلِب الرصاص من العظم والفراغ خارج الخلوي وينتهي الإطراح البولي للرصاص على مدى 5 أيام تالية حيث يُستَنفَذ المخزن خارج الخلوي. ولذا قد تسوء الأعراض (المغص colic والاعتلال الدماغي encephalopathy)، ويُعزى ذلك إلى إعادة توزُّع الرصاص من العظم إلى الدماغ. يُعَدّ ثنائي المِركابرول dimercaprol أكثر فعالية من إيديتات الكالسيوم والصوديوم في استِخلاب chelating الرصاص من النسج الرخوة كالدماغ، ويُعَدّ هذا معقولاً للمعالجة التوليفية مع إيديتات الكالسيوم والصويوم. وكثيراً ما نستخدم بدلاً من ذلك الآن مضاهِياً لثنائي المِركابرول الذوّاب في الماء وهو السوكسيمر succumer (حمض 3,2 ثنائي مركابتوسوكسينيك، 2,3 dimercaptosuccinic acid, DMSA). ويمتلك السوكسيمير succimer إلفةً مرتفعة للرصاص، ويُعَدّ ملائماً للإعطاء بالفم وهو أفضل تحمُّلاً (يمتلك منسباً علاجياً أعرض) من نثائي

المركابرول. وهو مرخصٌ لمثل هذا الاستعمال في الولايات المتحدة الأمريكية USA ولكن ليس في المملكة المتحدة UK).

الميثانول Methanol يتاح على نحو واسع كمذيب وفي الدهانات ومانعات التجمّد antifreezes، وقد يُستهلَك كبديل رخيص للإيثانول. قد يسبب مقدار قليل منه يبلغ 10 ملّي لتر العمى الدائم وجرعته القاتلة 30 ملي لتر، من خلال مُسْتَقْلَباته السامة. يُستَقْلب الميثانول مثل الإيثانول عبر عمليات الرتبة صفر التـــي تكتنف الكحول الكبدي ونازعة هيدروجين الألدهيد aldehyde dehydrogenase، ولكن الإيثانول يشكّل الأسيتالدهيد وحمض الأسيتيك اللّذين يُعَدَان مسؤولان جزئياً عن التأثيرات غير المرغوبة "للخُمار hangover"، في حين يُشَكّل المثانول الفورمالدهيد formaldehyde وحمض الفورميك. وقد يحدث العمى بسبب وجود نازعة هيدروجين الألدهيد في الشبكية retina (من أجل التحويل البينـــي interconversion للريتينول retinol والريتينين retinene) الذي يسمَح بالتشكيل الموضعي للفورمالدهيد formaldehyde. ويُحَسِّن الحماض acidosis بسبب حمض الفورميك formic acid، وبسبب إنتاج اللاكتات الكبدية المعتمد على الباهاء pH، فيُضاف الحماض اللاكتيكي (اللبنـــي) lactic acidosis.

أمّا الملامح السريرية فهي الوعكة الوخيمة، والقيء، وألم البطن، وتسرّع النَفس tachypnoea (بسبب الحُماض). ويُشير نقصان حدّة الإبصار والعتمات scotomata إلى الضرَرَ العينـــي، وإذا كانت الحدقتان متوسعتان وغير فعالتين non-reactive، فيرجح وجود نقصان رؤية دائم. وقد يتلو ذلك السبات (الغيبوبة) coma والوهط الدورانـــي.

تُوَجّه المعالجة إلى ما يلي:

- *تصحيح الحماض.* يحدّد إنجاز ذلك النتيجة على نحو كبير؛ إذ تُعطى بيكربونات الصوديوم وريدياً بجرعات تصل حتـــى 2 مول في بضع ساعات، وتحمل زيادة من الصوديوم الذي يجب تدبيره. يُستَقلَب الميتانول ببطء وقد ينكُس المريض إذا انقطع إعطاء البيكربونات فجأةً.
- *تثبيط استقلاب الميثانول.* إنّ الايثانول الذي يحتل الإنزيمات النازعة للهيدروجين dehydrogenase على نحو مُفَضَّل عن الميثانول، يَمْنَع استقلاب الميثانول إلى نواتجه السامة بطريقة تنافسية. تستخدَم جرعة فموية مفردة من الإيثانول 1 ملي لتر/ كيلوغرام (كمحلول 50% أو كمكافئ من الجن gin أو الويسكي) متبوعةً بمقدار 0.25 ملي لتر/كيلوغرام/ساعة فموياً أو وريدياً .i.v.، بغية المحافظة على إيثانول الدم عندما يقارب 100 ملي غرام/100 ملي لتر حتـــى يزول المّيثانول من الدم ولا يمكن التحرّي عنه. يُعَدّ الفوميبيزول fomepizole (4- ميثيل بيرازول 4-methylpyrazole) مثبطاً تنافسياً أيضاً لنازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase وقد برهَنَ على فعاليته في التسمم الوخيم بالميثانول ويُعَد أقل ميلاً لإحداث الخمود المخي cerebral depression.
- *إزالة الميثانول* ومستقلباته بوساطة الدَيال. يُعَدّ الدَيال الدموي haemodilysis أكثر فعالية من الديال الصفاقي peritoneal dialysis بمرتين أو ثلاثة. وقد يحمي حمض الفولينيك folinic acid 30 ميلي غرام في الوريد .i.v كل 6 ساعات من الضرر الشبكي retinal damage بتحسين استقلاب الفورمات formate.

الإيثلين غليكول Ethylene glycol يُعَد مُتاحاً سهلاً كمكّون لمانعات التجمُّد في مشعاعات rediators السيارات. وقد استخدم إجرامياً لُيُقَدِّم "قوام" وحلاوة خمور المائدة البيضاء. يُسَبِّب استقلابه إلى الغليكولات glycolate والأكزالات oxalate حُماضاً acidosis وضرراً كلوياً، وغالباً ما يتعقّد الوضع أكثر بوساطة الحماض اللاكتيكي (اللبنـــي) lactic acidosis. يبدو المريض في خلال 12 ساعة الأولى من ابتلاعه وكأنه منـــزوع السمية من الكحول ولكنه لا يعطي رائحة لذلك، ولذا يوجد حماض متزايد، ووذمة رئوية وفشل قلبـــي، وينشأ ألم كلوي ونخر نبيبـــي في خلال الأيام 2-3 بسبب تشكُّل بلورات أُكزالات الكالسيوم في البول. يُصَحِّحُ الحماض بإعطاء بيكربونات الصوديوم في الوريد .i.v ويُصَحِّحْ نقص كالسيوم hypocalcaemia بغلوكونات الكالسيوم. ويُعطى الإيثانول أو فوميبيزول fomepizole مثل حالة التسمم بالميثانول (السابقة) لتثبيط استقلاب الإيثيلين غليكول تنافسياً

ويُستعمَل الدَيال الدموي لإزالة السمّ.

الهيدروكربونيات Hydrocarbons، ومثال ذلك، زيت البرافين (كيروسين kerosene)، والبترول petrol (غازولين gasoline)، والبنـــزين benzene، تُسَبِّب خمود الجهاز العصبـــي المركزي على نحو رئيسي وضرراً رئوياً بسبب الاستنشاق inhalation. ومن الحيوي تجنُّب الشَفط aspiration إلى الرئتين أثناء محاولات نـــزع السم أو القيء العفوي. ينبغي إنجاز الشفط المعدي فقط عندما تكون الأنابيب المكفَّفَة داخل الرغامى في مكانها على نحو فعّال، وبعدَ تبنيج المريض وتخديره عند الضرورة.

معاقرة المذيب الطيار Volatile solvent abuse أو "تنشُّق الغِراء glue sniffing" تشيع بين عمر الثالثة عشر والعشرين teenagers، ولاسيما بين الذكور. ويُوَفِّر نجاح الصناعة الكيميائية الحديثة إتاحةً سهلة لهذه المواد كاللاصقات adhesives، والمنظفات الجافّة، ومُنعشات الجو air fresh-eners، ومزيلات الروائح deodorants، والضبائب aerosols والمنتجات الأخرى. وتُستعمَل تقنيات متنوعة للإعطاء: يمكن استنشاق المنتجات اللّزجة من حقيبة بلاستيكية، والسوائل من المناديل الورقية handkerchief أو قارورة بلاستيكية. تُستَبدَل التأثيرات المُشَمِّقَة euphoriant والاستثارية excitatory العاجلة بالتخليط cofusion والهلوسات والوهام delusions مع تزايد الجرعة. ويُطَوِّر المعاقرون abusers المزمنون، للطولوين toluene على نحو نموذجي، اعتلالاً عصبياً محيطياً، ومرضا مخيخياً cerebellar وخَرَفاً dementia؛ ويحدث ضرَر الكلية، والكبد، والقلب، والرئتين أيضاً مع المذيبات solvents. وربما حَدَثَت أكثر من 50% من الوفيات بالممارسة على إثر اضطراب نظم القلب بوساطة تحسيس sensitisation عضلة القلب myocardium للكاتيكولامينات catecholamines وتثبيط العصب المبهم بسبب التنبيه الحنجري laryngeal عند بَخّ الوقود الصنبوبـــي الدافِع aerosol propellants في الحلق throat.

يستعمَل الإنعاش القلبـــي التنفسي المعياري والمعالجة المضادة للنظم من أجل التسمم الحاد بالمذيب solvent

وتكتنف السمية *برباعي كلوريد الكربون carbon tetrachloride والكلوروفورم chloroform* توليد الفوسجين phosgene (غاز الحرب 1914 - 1918) الذي تُزال فعاليته بوساطة السيستئين cysteine، وبوساطة الغلوتاثيون glutathione المُتَشَكِّل من السيستئين؛ ولذلك يوصى بالمعالجة بوساطة N-أسيتيل سيستئين N-acetylcysteine، كَما في حالة التسمم بالباراسيتامول.

التسمم بمبيدات الأعشاب ومبيدات الهَوام
Poisoning by herbicides and pesticides

مبيدات الهوام الفسفورية العضوية Organophos-phorous pesticides هي مضادات لإنـــزيمات الكولينستيراز؛ لقد وُصِف التسمم بها وتدبيرها في الفصل 21. أمّا مركبات الكاربامات العضوية organic carbamates فتشبهها.

مركبات - ثنائي النترو Dinitro-compounds. يُستخدَم ثنائي نترو أورثوكريزول dinitro-orthocresol (DNOC) وثنائي نتروبوتيل فينول dinitrobutylphenol (DNBP) كمبيدات أعشاب weed killers انتقائية ومبيدات حشرات insecticides، وتسبب التسمم الحادث بالمصادفة، ومثال ذلك، عند إهمال احتياطات المأمونية. يمكن امتصاص هذه المواد من خلال الجلد واليدين وغالباً ما يُصْطَبَغَ الوجه والشعر بالأصفر. وتشير الأعراض والعلامات إلى معدَّل استقلاب مرتفع جداً (بِسَبَبْ عدم اقتران الفسفتة الأكسدية uncoupling of oxidative phosphorylation)؛ ويُفضي التعرّق الغزير والظَمأ إلى التجفاف dehydration والقيء، والضعف، والتململ restlessness، وتسرّع القلب والتنفس العميق والسريع، والاختلاجات والسُّبات. ولا بدَّ من المعالجة السريعة التـــي تتكوَّن من تبريد المريض والانتباه إلى توازن السائل والكهارل. ولابدَّ من تفريق هذا النمط من التسمم عن التسمم بسبب المواد المضادة لإنـــزيمات الكولينستراز لأن إعطاء الأتروبين للمرضى المتسممين بمركب ثنائي النترو يوقِف التعرّق وقد يسبب الموت بفرط الحرارة hyperthermia.

مبيدات الأعشاب الفينوكسي Phenoxy herbicides (2,4- D, mecoprop, dichloroprop) تُستَخدَم لتشذيب الأعشاب ذات الأوراق العريضة. ويُسَبِّب ابتلاعها الغثيان، والقيء، والسخونة pyrexia (بسبب عدم اقتران الفسفتة الأكسدية)، وفرط التهوية hyperventilation، ونقص التأكسج hypoxia والسبات coma. وتتحسَّن إزالتها بقلونة البول. قد تُسبِّب مبيدات الهوام الكلورية العضوية organo-chlorine مثل الديكوفان dicophane (DDT) اختلاجات في الجرعة المفرطة الحادة acute overdose. يعالج هذا التسمم مثل الحالة الصرعية status epileticus.

مبيدات القوارض Rodenticides تتضمَّن الوارفارين والثاليوم (راجع الجدول 1.9)؛ يعطى الديازيبام من أجل السترِيكنين strychnine، الذي يسبب الاختلاجات convulsions.

الباراكوت Paraquat يُستَخدم على نطاق واسع كمبيد أعشاب وهو سمٌّ خطير عندما يبتلع؛ قد يكون مِلء الفم من المحلول التجاري المأخوذ والملفوظ من الفم كافياً للقتل. يُتبَع تقرُّح وتَخَشُّر المخاطية الفموية والمريئية بنخر النبيب الكلوي بعد 5-10 أيام وتحدث بعد ذلك وذمة رئوية متبوعةً بتليُّف رئوي؛ تعتمد حياة المريض من عدمها على حالة الرئة بدرجة كبيرة. أما المعالجة فهي عاجلة وتتضمَّن الفحم المُنَشَّط أو سيليكات الألمنيوم (تُراب فولَر Fuller's earth) عن طريق الفم كَمُمْتَزَّات، وغسيل المعدة والإسهال التناضحي (سلفات المغنـــزيوم). يقوم الدَيال الدموي haemodialysis أو الإرواء الدموي haemoperfusion بدورٍ في 24 ساعة الأولى، وتكمن الحكمة من ذلك في أنّ إنقاص التركيز البلازمي باستعمال هذه الطرائق يحمي الكلية التـــي يتيح فشلها بالتراكم البطيء ولكن غير الرحيم للباراكوات paraquat في الرئة.

الدي كوات Diquat يُعَدّ مشابهاً للباراكوات ولكن قد لا تحدث التبدّلات الرئوية الآجلة.

التسمم بالمواد البيولوجية
Poisoning by biological substances

تُشَكِّل كثير من النباتات مواداً هامة من أجل بُقياها، إمّا عبر جَذْب الحيوانات التـــي تُبَعْثِر أبواغها، أو عبر تنفير المفترسات القوية. ويحدث التسمم عندما يأكل الأطفال العَوْزات/ العَنَبات berries أو يمضغون الزهور، منجذبين بألوانها؛ قد يُخطِئ البالغون بالأنواع غير الصالحة للأكل من تلك الصالحة edible من نباتات السَلَطَة والفطريات (فطريات المشروم mushrooms) بسبب التشابه الكبير في ما بينها والتـــي كثيراً ما يُقَدِّر ثَمن بعضها من خلال الذوّاقة epicures.

وينعكس مجال المواد السامة التـــي تُنتجها هذه النباتات في تنوُّع الأعراض التـــي يمكن تصنيفها على نحو واسع كما يلي:

- *أتروبينية Atropinic*، ومثال ذلك، البلادونا nightshade المميتة (*بلادونا اللفاح Atrpoa belladonna*) والداتورا thorn apple (*الداتورا Datura*)، التـــي تسبب توسع الحدقتين، وتغيُّم الرؤية blurred vision، وجفاف الفم، واحمرار الجلد، والتخليط confusion والهذيان delirium.
- *نيكوتينية Nicotinic*، ومثال ذلك الشوكران hemlock (الشوكران الكبير Conium) *والقوطيسيوس Laburnum*، التـــي تسبب الإلعاب salivation، وتوسع الحدقتين، والقيء، والاختلاجات والشلل النفسي.
- *مُسكارينية Muscarinic*، ومثال ذلك، فطريات Inocybe والحدرَجيَّة Clitocybe (المشروم mushrooms)، التـــي تسبب الإلعاب، والدَمَعان lacrimation، وتقبُّض الحدقة miosis، والتعرُّق perspiration، وبطء القلب وتقبض القصبات، والهَلْوَسات أيضاً.
- *مُهَلوِسَة Hallucinogenic*، ومثال ذلك، فطريات المشروم التـــي تحتوي على البسيلوسبين psilocybin (قلنسوة الحرية liberty cap)، الذي قد يؤخذ على نحو نوعي لهذا التأثير ("فطريات المشروم السحرية").
- *قلبية وعائية Cardiovascular*، ومثال ذلك الديجيتال foxglove (*الديجيتال Digitalis*)، والهَدَال mistletoe (*الدبق الأبيض Viscum album*) وزنبق الوادي (زنبق الوادي Convallaria) التـــي تحتوي الغليكوزيدات القلبية التـــي

تسبب القيء، والإسهال واضطراب نظم القلب.

- سُمّية كبدية *Hepatotxic*، ومثال ذلك، *الأمانيت Amanita phalloides* (مَشْروم قلنسوة الموت)، وزهرة *الشيخ Senecio* (*الشيخة ragwort*) *والنَّطَش Crotalaria* وشاي البساتين bush teas المُحضَّر من هذه النباتات في المناطق الكاريبية Caribbean. وقد يُسبِّب الأفلاتوكسين afltoxin، من *الرشاشية الصفراء aspergillus flavus*، أي الفطر الذي يلوِّث الأغذية، سرطان الكبد الأوّلي.
- المخلّجات أي مسببة *الاختلاج Convulsant*، ومثال ذلك، عشبة قطرة الماء water dropwort (*الإينانث Oenanthe*) والشوكران cowbane (*الشوكران Cicuta*) التـــي تحتوي مواد خطيرة جداً، والاينانثوتوكسين oenanthotoxin والسيكيوتوكسين cicutoxin والمواد المتعلقة بها.
- *تهيج الجلد Cutaneous irritation*، ومثال ذلك، التماس مع القرّاص nettle (*القراص Urtica*)، أو التهاب الجلد بعد *تحسسه بزهرة الربيع Primula*.
- *الأعراض المعدية المعوية Gastrointestinal symptoms*، يحدث الغثيان، والقيء، والإسهال وألم البطن مع نباتات كثيرة جداً.

معالجة تسممات النباتات Treatment of plant poisonings تتكوَّن على نحو رئيسي من الفحم المُنَشَّط لامتزاز الذيفان toxin في السبيل المعدي المعوي. قد يَجعَل تحريض القيء emisis بعرق الذهب ipecauanha التشخيص أكثر صعوبة لأن القيء عادة ما يكون العلامة الباكرة على التسمم. ينبغي ضبط الاختلاجات بالديازيبام. وقد يُستخدَم البنسيلين في التسمم بفطر المشروم "قلنسوة الموت" لإزاحة الذيفان من ألبومين البلازما، ويُستعمَل الدّيال الدموي haemodialysis المتوفّر، إذ قد ينفع فيما بعد في الفَشَل الكلوي أيضاً.

العوامل البيولوجية كأسلحة

Biological agents as weapons

يمكن أن تسبب كثير من العوامل عداوى مهددة للحياة ولكن توظيفها كأسلحة بيولوجية ضد المجتمعات الإنسانية يتطلّب نوعيات خصوصية من الإعداء infectivity، والإمراضية pathogenicity، والثبات stability وسهولة الإنتاج. ومن بين المُمْرِضات pathogens التـــي تعدُّ مُرَشَّحَة لهذه الغاية المُرْعِبَة نذكر *العَصَويّه الجمرية Bacillus anthracis* (العامل المسبب للجمرة الخبيثة anthrax)، *والبروسيلة Brucella* (داء البروسيلات brucellosis) *والمِطَثِّيَّة الوشيقية Clostrodium botulinum* (التسمم السحقي botulism)، *والفرانسيسيلة التولارية Francisella tularensis* (التولاريمية tularemia)، *واليرسنية الطاعونية Yersinia pestis* (الطاعون plague)، وفيروس الجُدَري volaria virus (الجُدَري smallpox). وتظهَر الأدوية المستخدمَة في المعالجة والوقاية من بعض العداوى الجرثومية في (الجدوَل 1.11). تُحفَظ اللقاحات vaccines في مراكز خاصة للتمنيع immunise ضد الجمرة الخبيثة anthrax، والطاعون plague والجُدَري smallpox، مع مضاد للذيفان antitoxin من أجل التسمُّم السُحُقي botulism. ويعتقد أنه لا بدَّ من وضع مرجعية عن موضوع الإرهاب البيولوجي bioterrorism الذي يُعَدّ أمراً مُحزناً بالتأكيد في هذه الأوقات التـــي نعيشها.

العوامِل المسببة للعجز Incapacitating agents

(العوامل المزعجة، والمسببة للعجز، والمضادة للشَغَب)

> يمكن تعريف العوامل المُزعجة harassing كمواد كيميائية قادرة على إحداث عجز مؤقت وسريع عند استخدامها في شروط ميدانية بحيث يستمر فترة أطول قليلاً من فترة التعرّض[10].

يجب أن تكون المتطلبات الفارماكولوجية من أجل مأمونية العامِل المُزعِج وفعاليته صارِمة (وليس من المناسب الإشارة إلى المنفعة مقابل الاختطار). وكذلك من أجل الفاعلية potency والبدء السريع للتأثير وتغيّره المفاجئ في الباحات المفتوحة ضمن أي شروط جوية، فيجب أن يكون مأموناً في الفضاءات الضيّقة إذ قد يكون التركيز مرتفعاً جداً وقد يُصيب بريئاً، أو مُقْعَداً طريح الفراش إذا دخلت القذيفة من النافذة.

---

[10] Health aspects of chemical and biological weapons. 1970 .WHO Geneva

CS (chlorobenzylidene malononitrile، "الغاز" المسيل للدموع) يُعَدّ المادة المفضّلة الآن. وهي مادة صلبة تُنثَر كضَبوب aerosol (قطر جسيماتها 1 مكرون) بتضمينها في مزيج الألعاب النارية. وقد صارَ مشهد انتشارها مألوفاً عبر التلفزيون. إنها ليست غازاً، بل ضبوباً أو دخاناً. تتكدَّس الجسيمات وتستقرّ على الأرض في خلال دقائق بحيث لا يُعَدّ اختطار التعرّض المطوَّل لها خارج الأبواب كبيراً.

تتفاوَت التأثيرات وفقاً لتركيز CS الذي يتعرض له الشخص، من حِسّ شائك خفيف أو لاذِع في العينين والممرات الأنفية إلى الأعراض الأعظمية من سيلان العينين والأنف، وتشنج الجفنين، والدَمَعان الغزير والإلعاب، والتهوُّع/الغثيان retching وفي أحيان كثيرة القيء، وحرقة الفم والحَلْق، والسعال والألم القابِض gripping في الصدر[11].

تحدث الأعراض بسرعة لدى التعرُّض (عامل هام من وجهة نظر المُستَخدِم) وتختفي بطريقة مثيرة:

يُصاب الشخص المتعرِّض بنـــزلة grip. ومن ثَمَّ يتلكأ زفيف الدخان بعيداً، أو ينجرف أو يتوقّف تفريغه من القنابل اليدوية grenade، وتبدأ الأعراض بالزوال في الحال. فيزول ألم الصدر في خلال دقيقة أو اثنتين، وتُفتَح العينان على الرغم من بقاء الدَمعان. حيث يتوقف الإلعاب الزائد وانهمار الدموع بعد حوالي خمس دقائق ويعود الشخص إلى طبيعته بعد ربع ساعة من التعرّض[10].

يَمتَزّ الأشخاص المُعَرّضون مقادير صغيرة فقط، ويُقدَّر العمر النصفي $t^1/_2$ البلازمي لها بحوالي 5 ثوانـــي.

يصعب استقصاء تأثيرات CS "في الاستخدام الميدانـــي"، لكن استقصي بعضها، ولا يوجد في الوقت الحاضر أي بيّنة على معاناة حتـــى أكثر المشاغبين الدائمين من أيّ أثر دائم. يبدو الخطر من العَجْز أو العلّة sick قليلاً، ولكن ببساطة، يُحبَّذ التَعَقُّل في افتراض إمكانية أن يعانـــي الربويون asthmatics أو المصابون بالتهاب القصبات bronchitics من السَوْرَة exacerbation الناجمة عن التراكيز المرتفعة على الرغم من عدم حدوث التشنج القصبـــي bronchospasm عند الناس السليمين. يبدو أن سبب القيء هو ابتلاع اللعاب saliva المُلَوَّث. وقد يعقب التعرّض قلقلة الأمعاء. وربما يتَمَحَّض خطر CS عن المواقف التـــي تُقذَف فيها القذائف في أماكن مغلقة.

CN (كلور أسيتوفينون chloroacetophenone، وهو غاز مسيل للدموع) يستخدم على نحو عام كضَبوب صَلْب أو دخان؛ تستخدَم محاليله (Mace) في الساحات المغلقة.

CR (دي بنـــزوكسازيبين dibenzoxazepine) وُضِعَ في الإنتاج عام 1973 بعد اختباره على متطوعي الجيش. وإضافة للخصائص الاعتيادية (السابقة) قد يُحَرِّض على ارتفاع عابر في ضغط داخل العين intraocular. ويَسمح ذوبانه باستخدامه في "مدافع" الماء.

عادة ما تكتم السلطات authority خواص هذه المواد كلّها ولا توجد معلومات هامة إضافية متاحة مسبقاً.

لقد جرى تضمين هذا المقدار الوجيز، لأنه إضافةً لمساعدة الضحايا، فإن أكثر الطلاب والأطباء الذين يحسنون التصرف قد يجدوا أنفسهم وهم معرضون لدخان CS في عالمنا المُضطَرِب؛ وقد يشعر بعضنا أن من واجبهم تعريض أنفسهم. وتُعَدّ النقاط التالية مفيدة جداً عند إتباعها:

- ضع قفازات بلاستيكية وحيدة الاستعمال من أجل معالجة الشخص المُعَانـــي الذي يُحبَطْ إذا ما أُصيبَ الطبيب.
- ينبغي وضع الملابس الملوثة في حقائب بلاستيكية واغسل الجلد بالصابون والماء. قد يسبب التغسيل بالدُش showering أو الاستحمام bathing عودة الأعراض بإطلاق العامِل من الشعر الملوَّث. وتُعَدّ الحُمامى erythema الجلدية اعتيادية، وقد يحدث الإنفاط blistering أيضاً مع التراكيز المرتفعة من CS وCN في الشروط الدافئة والرطبة.
- ينبغي ترك العينين حرتين لترويان نفسيهما؛ قد يُسبب الضغط المرتفع داخل العين زرقاً حاداً acute glaucoma عند ذوي الأعمار فوق 40 عاماً.

[11] Home Office Report (1971) of the enquiry into the medical and toxicological of .CS, pt II. HMSO, London: Cmnd .4775

الأدوية المستخدمة في التعذيب والاستجواب وتنفيذ الحكم القضائي

DRUGS USED FOR TORTURE INTERROGATION AND JUDICIAL EXECUTION

من المؤسف استخدام الأدوية حتـــى الآن من أجل التعذيب، وكثيراً ما يُنكَر استخدامها "للاستجواب" أو "المعالجة بالتبغيض aversion therapy". ولا تُدهشنا صعوبة الحصول على هذه الحقائق، وفوق ذلك، يبدو أنّ السوكساميثونيوم suxamthonium، ومُحدثات الهلوسة hallucinogens، والنيوبسون، ومضادات الذهان neuroleptics، والأمفيتامينات amphetamins، والأبـــومـــورفيـــن apomorphine والسيكلوفوسفاميد cyclophosphamide قد استعملت للإيلام والتخويف، والتخليط confuse ولإضعاف الضحية كأداة بارعة يمكن استنطاقها. عندا يصبح تعريف النشاط الإجرامي شاذاً perverted في أن يتضمَّن فعاليات الدفاع عن الحرية الإنسانية فإن استعمال الأدوية يُقَدِّم تحريضاً على السلوك اللا إنسانـــي. إن من يقوم بهذا الاستخدام، وأياً كان من الأطباء أو غيرهم من الذين ينخرطون في هذا الاستخدام، أو الذين يسمحون لأنفسهم على نحو مضلّل بالاعتقاد بإمكانية رصد نشاط الآخرين في خِضَمّ الاهتمام بالضحايا، يجب أن تطارده العدالة بالتأكيد.

قد يوجد جدال في إمكانية تبرير استخدام الأدوية لحماية المجتمع بوساطة اكتشاف الجرائم الخطيرة مثل القتل العَمْد. لا يوجد شيء يدعى "دواء الحقيقة" بمعنـــى ضمان حقيقة ما يقوله الشخص. يجب وَضْع عدم التأكُّد دائماً في حقيقة البيِّنة المستحصلة بالاستعانة بالأدوية، ومثال ذلك، الثيوبنتون، الذي لا يمكن التيقن به مُستقلاً. ولكن الأشخاص المتّهمين المُقْتَنِع ببراءتهم، كثيراً ما يتطوّعون في الخضوع لمثل هذه الاختبارات.

وتبقى المشكلة في تَبَصُّر الحقيقة من البُهتان.

تستخدم الأدوية في بعض الدول للتنفيذ القضائي لحالات الإعدام، ومثال ذلك توليفات الثيوبنتون، والبوتاسيوم، والكورار curare، التـــي تعطى في الوريد.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Dawson A H, Whyte I M 1999 Therapeutic drug monitoring in drug overdose. British Journal of Clinical Pharmacology 48: 278–283

Ernst A, Zibrak J D 1998 Carbon monoxide poisoning. New England Journal of Medicine 339: 1603–1608

Evison D, Hinsley D, Rice P 2002 Chemical weapons. British Medical Journal 324: 332–335

Flanagan R J et al 1990 Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. Lancet 335: 454–458

Fraunfelder F T 2000 Is CS gas dangerous? British Medical Journal 320: 458–459

Hawton K et al 1999 Effects of a drug overdose in a television drama on presentation to hospital for self poisoning: time series and questionnaire study. British Medical Journal 318: 972–977

Henry J A 1992 Ecstasy and the dance of death. British Medical Journal 305: 5–6

Jones A L, Volans G 1999 Management of self poisoning. British Medical Journal 319: 1414–1417

Khan A S, Morse S, Lillibridge S 2000 Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. Lancet 356: 1179–1182

Reisman R E 1994 Insect stings. New England Journal of Medicine 331: 523–527

Shannon M 2000 Ingestion of toxic substances by children. New England Journal of Medicine 342: 186–191

Tibbles P M, Edelsberg J S 1996 Hyperbaric-oxygen therapy. New England Journal of Medicine 334: 1642–1648

Yih J-P 1995 CS gas injury to the eye. British Medical Journal 311: 276

10

الاستعمال غير الطبـــي للأدوية
Nonmedical use of drugs

الملخص

يمثل الاستعمال غير الطبي للأدوية مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية هامة

- المظاهر الاجتماعية.
- حوافز الفرد.
- نزع صفة التجريم والمشروعية.
- الاعتماد.
- الأدوية والرياضة.

التبغ

- الاعتماد.
- فارماكولوجيا النيكوتين.
- آثار التدخين المزمن.
- البدء بالتدخين والاقلاع عنه.
- التدخين السلبي.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

- الفارماكولوجيا.
- قيادة السيارة والكحول.
- الاستهلاك المزمن.
- السحب.
- الحمل.
- الردع الفارماكولوجي.

المسكّنات النفسية Psychodysleptics

- الخبرة مع المسكّنات النفسية.
- المواد الفردية ولاسيما الحشيش.

المنبهات stimulants

- الكوكايين.
- الأمفيتامينات.
- الميثيل كزانتينات (الكافيين، القات)، الجينسينغ.

المظاهر الاجتماعية Social aspects

تسوغ الأهمية الاجتماعية القصوى لهذا الموضوع مناقشته هنا.

علماً بأن جميع الأدوية الطبيعية من مسكنات ومخدرات ومُشمِّقات، وعقاقير الهلوسة والمواد التـــي تبعث على الإثارة قد اكتشفت منذ آلاف السنين وقبل فجر الحضارة... ودرج الإنسان على تسميم نفسه بها منذ العصر الحجري.

يوضح وجود نبات الخشخاش في زبل مطابخ سكان البحيرة السويسرية أسلوب اكتشاف الإنسان في التاريخ الغابر التقنيات اللازمة لإنعاش نفسه باستخدام العقاقير. فلقد كان هنالك مدمنون قبل ظهور المزارعون[1].

سيتم في هذا الفصل تسليط الضوء على البواعث التـــي تحمل شخصاً سوي العقل على التوجه للمخدرات لأجل الراحة والتغلب على مشكلات الذات غير المحتملة، وكذلك التطرق لبعض مظاهر الاعتماد على الدواء.

إن الحد الفاصل بين الاستعمال المشروع والاستعمال الخاطئ للدواء غير واضح، ليس فقط بسبب نوعية الدواء ولكن بمقدار كميته ومدى قبول تأثيره في المجتمع سلباً أو إيجاباً. يبدو أن الأشخاص الطبيعين يستطيعون تناول الكحول في المناسبات دون وقوع أضرار عليهم، ولكن في حالة وجود الشخصية المعينة أو الظروف المحيطة غير الملائمة قد يندفع الكثيرون إلى استخدام الكحول للتسرية عن حالهم مما يؤدي بهم إلى الركون على الكحول نفسياً وبدنياً. ولسوء الحظ فإن

---

[1] Huxley A1957 Annals of the York Academy of Sciences 67: 677.

استعمال الدواء ليس مشكلة دوائية فقط في المقام الأول، إنما هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر دوائية مهمة.

والمسألة الأخرى هل بالإمكان وضع حد للاستعمال العلاجي والاستعمال غير العلاجي لعقار يستعمل أساساً للعلاج؟ يتساءل بعضهم إن كان وضع الحد ممكناً فهل هنالك ضرورة لوضعه؟ وقد سُلِّط الضوء على هذا الموضوع باستعمال مضادات الاكتئاب (من فصيلة SSRI) مثل دواء فلوكستين (Prozac) الذي لا يعالج الاكتئاب، بل يرفع الروح المعنوية بجعل الشخص يشعر بتحسن فوق حالته الحقيقية (راجع "الاستعمال غير الطبي للدواء" أدناه).

بعض المصطلحات المستخدمة

SOME TERMS USED

القابلية للمعاقرة Abuse potential تتعلق قابلية سوء الاستعمال بمقدرة الدواء على إحداث تفريج سريع وقد تكون هذه المقدرة إحدى خصائص الدواء نفسه. (الأمفيتامين والهيروين" يحدثان مفعولاً سريعاً في حين أن مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات لا تحدث مثل ذلك المفعول السريع). وترتبط هذه المقدرة بطريقة الإعطاء، وذلك على الترتيب التنازلي الاستنشاق، ثمّ الحقن الوريدي، العضلي، الحقن تحت الجلد، ثمّ عن طريق الفم.

معاقرة المخدرات[2] Drug Abuse يعني الافراط "بالمقاييس الاجتماعية" في الاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي للدواء.

الاستعمال غير الطبي للدواء Nonmedical Drug use، إن كل استعمال للدواء غير مقبول طبياً، يمكن أن يكون المصطلح المفضل للمعاقرة "abuse" أما الاستعمال غير الطبي فيعني الاستعمال المستمر أو العرضي للدواء من قبل الأفراد بإرادهم الحرة أو تحت الشعور بالإكراه لتحقيق عافيتهم أو ما يعتقدون بأنه عافيتهم.

عادة ما تقسم الأدوية المستعملة للأغراض غير الطبية إلى مجموعتين ثقيلة وخفيفة:

الثقيلة Hard. هي الأدوية التي لها القابلية لتحطيم الشخص كعضو فاعل في المجتمع، بإحداث الاعتماد النفسي. وفي حالة مثبطات الجهاز العصبي المركزي بإحداث الاعتماد البدني أيضاً. وتتضمّن هذه المجموعة الهيروين والكوكايين.

الخفيفة Soft. هي الأدوية التي لا تحدث الاعتماد عادة، ولكن يحدث الاعتماد النفسي أحياناً ويندر حدوث الاعتماد البدني وإن وجد فهو ضعيف إلا في حالات الجرعات الكبيرة من المثبطات مثل الكحول. تتضمّن هذه المجموعة المسكنات والمهدئات والأمفتيامينات والحشيش وعقارات الهلوسة والكحول والتبغ والكافيين.

يفشل هذا التصنيف في التعرف على الاختلافات الفردية في استعمال الدواء. فقد يتناول الفرد مثلاً جرعات كبيرة من الكحول تؤدي لإعاقة خطيرة وتحدث اعتماداً بدنياً خطيراً يؤدي للاختلاج convulsion في حالة الإقلاع المفاجئ لهذا الشخص. لذا يعدّ الكحول دواءً ثقيلاً hard. ولكن ثمة أعداد كبيرة من الناس يعتمدون عليه اعتماداً نفسياً معتدلاً ويحافظون على وضعهم الطبيعي في المنزل أو المجتمع.

الاستعمال الثقيل Hard Use للدواء هو الاستعمال الذي يحتل فيه الدواء موقعاً مركزياً في حياة الإنسان. أما الاستعمال الخفيف فهو الاستعمال العرضي. تساعد هذه المصطلحات في تمييز الحال. إذاً إن ما يصنّف ليس الدواء ولكن أثر الدواء على الفرد أو الطريقة التي يتناول بها الدواء.

الاعتماد على الدواء Drug dependence (راجع أدناه).

الإدمان Addiction. استخدم مصطلح "الإدمان" أو "المدمن" في هذا الكتاب لأنه مصطلح ملائم، وهو يشير لأخطر أنواع الاعتماد على الدواء. وتسيطر على حياة الإنسان اليومية رغبة جامحة تجبره على تعاطي الدواء. وتحدث هذه الحالات مشكلات كبيرة. ولكن استخدام مصطلح

---

[2] تتبنّى منظمة الصحة العالمية تعريف اتفاقية الأمم المتحدة حول الأدوية النفسية التأثير psychotropic (1971). التي تعني معاقرة الدواء واستعمال المواد النفسية التأثير بطريقة "ترسّخ مشكلةً صحية واجتماعية عامة". تفسرّ منظمة الصحة العالية سوء الاستعمال بأنه استعمال المواد النفسانية التأثير بطريقة تحدث مشكلة صحية عامة أو مشكلة اجتماعية.

الاعتماد على الدواء أفضل ويحسم الجدل إذ إن بعض الأدوية تسبب الإدمان ويؤدي بعضها الآخر لمجرد تشكل العادة Habit forming. إنَّ الاستعمال غير الطبي للدواء له شكلان رئيسان:

- *الاستعمال الدائم* عند وجود اعتماد حقيقي على الدواء ومثال ذلك: الأفيونيات Opioids والكحول، ومشتقات البنزوديازيين.
- *الاستعمال المتقطع أو المرضي* بغرض الانتعاش ومثال ذلك عقار الشطح أو الوجْد "ecstasy" وعقار الهلوسة LSD، والكوكايين والحشيش، والمذيبات، أو بغرض تفريج الشدة، مثلاً، الكحول.

قد يمارس هذان النوعان من الاستعمال من قبل الشخص نفسه، وتستعمل بعض الأدوية بالطريقتين مثل الكحول، وعقار الشطح أو الوَجْد Ecstasy، وعقار الهلوسة LSD والحشيش.

تتمثل الدوافع للاستخدام غير الطبي أو بدون وصفة طبية للدواء فيما يلي:

- تفريج القلق والضغط النفسي والمشكلات النفسية الخاصة. والهروب من الحقائق القاسية ولتسهيل العلاقات الاجتماعية.
- البحث عن معرفة الذات ومعنى الحياة بما في ذلك الدين وتقديس التجربة، وكذلك تقدير الجمال والإبداعات الفنية، والجنس والعلاقات المخلصة وغير الزائفة للحصول على معنى الانتماء.
- التمرد أو الشعور باليأس من القيم الاجتماعية التقليدية والبيئة المحيطة. والخوف من فقدان شيء ما والتوافق مع الوسط الاجتماعي "ولاسيما وسط الشباب".
- الهزل أو اللهو والاستمتاع، والإثارة والفضول "ولاسيما وسط الشباب".

حوافز الفرد Rewards for the individual

لا يرجّح أن يكون للكيماويات دور مركزي في الثقافة الابتنائية constructive، ولا يوجد ما يدعم ذلك بطريقة مقنعة أن يكون للكيمياويات أدواراً مركزية في الثقافة المخرّبة، ولا شك بأنَّ الناس الذين لديهم تركيبة ذهنية متشابهة ويمارسون نشاطات غالباً ما تكون غير قانونية يتجمعون في تشكيلات محكمة النسيج بغرض الدعم المتبادل والشعور بالانتماء لمجتمع خاص، وهذا قلّما يعدُّ "ثقافة culture" وعندما تقبل المجموعة التي تستعمل الأدوية على أنها شريحة ذات ثقافة معينة فإن من المشكوك فيه أن تكون الأدوية مرتكزاً لأفكارهم، وتسوغ استعمال الأدوية في توجهاتهم. ولكن الادعاءات بأن تجربة الدواء ذات قيمة للفرد والجماعة لابد من التحقق عنها بمقياس الفائدة لهما جميعاً، ويعتد بحكم الفرد المعني وحده ولكن لابد من موافقة الآخرين. أمّا نتائج استعمال الدواء بطريقة مشروعة أو غير مشروعة فلا تشجع على السعي لعمل تجريبي واسع في هذا المجال.

هنالك ادعاءات بأن الأدوية توفر تجربة غيبية ويمكن تعريفها على أنها مجموعة مشاعر بالتوحد (مع الطبيعة أو الله سبحانه وتعالى) وبأنها تجربة تفوق الوصف (تجربة ليس في مقدور الشخص التعبير عنها، المرح، السلام، القدسية) والمعرفة (نظرية ثاقبة لحقائق الحياة والقيم والاشراقات) والتسامي (في الفضاء والزمن).

وعندما ما تحدث هذه الحالات يبقى السؤال، هل تخبرنا هذه الحالات عن الحقيقة خارج الشخص أم فقط عن خيال الشخص الذي خاض التجربة. لا تعدُّ التجربة الغيبية أثراً للديناميكيا الدوائية المرتبطة بمقدار الجرعة لأي عقار ولكن يعتمد حدوثها على مجموعة عوامل مثل: شخصية الفرد ومزاجه وبيئته المحيطة وتهيئته لذلك الأثر، وإن العقار يساعد ولا ينشئ التجربة وقد يساعد العقار في إحداث التجربة السارة وغير السارة. وليس غريباً أن تحدث التجربة الغيبية عن طريق عدد مقدَّر من الأدوية التي تغيِّب الوعي، ومثال هذه الشطحات أو التهويمات كما يلي:

"شعرت في البداية كأنني في حالة خلو ذهن كامل مع رؤية أكيدة بما يحدث في الغرفة حولي، ولكنني كنت في حالة فقدان حاسة اللمس، فكرت أنني قريب من الموت عندما أصبحت روحي فجأة مدركة لله الذي يتعامل معي ويتولاني، ويتحدث إلي بصورة خاصة وكحقيقة ماثلة. لا أستطيع التعبير عن الابتهاج الغامر "الشطح أو التهويم" الذي

شعرت به"[3].

حدثت هذه التجربة في القرن التاسع عشر عن طريق استعمال مادة الكلوروفورم الذي كان يستعمل كمخدِّر عام، ولكنه تُرِك لأنه مثبط للقلب وله سمية على الكبد.

ليس هنالك أي برهان على أن الأدوية يمكن أن تحدث تجربة تتعدى اختبار النتائج بمعنـــى أن الأدوية تكون لها فائدة للفرد والمجتمع. بصراحة ثمة اختطار في كون التجربة غاية في حد ذاتها أكثر من كونها وسيلة للتطور والنمو.

الخلاصة CONCLUSION

يمكن تلخيص أغراض الاستعمال غير الطبـــي للأدوية النفسية التأثير كما يلي:

- للاسترخاء والترفيه ولإزالة الضغوط النفسية والقلق والاكتئاب. وربما يكون الاستخدام المعتدل لبعض الأدوية غير المسكرة مقبولاً في بعض المجتمعات.
- للتجربة الروحية القيمة: ولكن هذا التبرير مشكوك فيه بصورة كبيرة.
- كأساس ثقافي بمعنـــى أن تكون أو يجب أن تكون تجربة تناول الدواء محورية في تشكيل حياة الفرد أو المجتمع، ولكنَّ هذا الادعاء يفتقد المصداقية.
- للحصول على انتعاش قوي وهذا خطر جداً.

الطِّرز العام للاستعمال

GENERAL PATTERN OF USE

ليست التقسيمات ثابتة ولكنها تتغير حسب الموضة Fashion.

- كل الأعمار: الكحول والتبغ والاعتماد المعتدل على المنومات والمهدئات والاستعمال العارض لعقار الهلوسة L.S.D والحشيش.
- الأعمار من 16 – 35 عاماً: الأدوية الثقيلة Hard ولاسيما الهيروين والكوكايين والأمفيتامين بما في ذلك عقار الشطح "Ecstasy". يميل الذين يبقون أحياءً إلى تقليل التناول أو الإقلاع عن الاستعمال الكثير عندما يصلون إلى منتصف العمر.
- تحت 16 عاماً: المشتقات الطيارة مثل: مذيبات الغراء، البخاخات الضبائبية والدهانات المبخرة "بالحرارة"، المذيبات، استنشاق الغراء.
- متفرقات: أي دواء أو توليفة من الأدوية التـــي تسبب تبدل الوعي، أو أي مجموعة أدوية مشهورة في تغيب الوعي قد يكون لها رواج محلي مهما كان عارضاً مثل الأدوية المستخدمة لعلاج الشلل الرعاشي وضبائب (Aerosols) الربو "asthma".

نزع صفة التجريم والمشروعية

Decriminalisation and legalisation

يجري القرار بقبول أي دواء في الممارسة الطبية بعد تقييم مأمونيته safety في ضوء نجاعته efficacy. يجب أن تطبق هذه القاعدة نفسها على الأدوية للاستعمال غير الطبـــي أو الاجتماعي. ولكن يصعب تطبيق المعايير العلمية المعتادة للنجاعة على هذه الحالات. ولقد أشرنا إلى الأسباب التـــي تدفع الناس لاستعمال الأدوية لأغراض غير طبية آنفاً، ولكن كل تلك الأسباب ليس لها وزن إذا اتضح أن لها مخاطر وخيمة على الأفراد[4] أو المجتمع بسبب الاستخدام العارض أو المتصل، ويمكن بشيء من الحصافة والتدبر العادي تحديد تلك المخاطر بعناية قبل اتخاذ أي قرار بشأن التشريعات التـــي يجب سنُّها.

مما لا شك فيه أن ثمّة أناس كثيرون يرون صواباً أو خطأً أن استعمال الحشيش بصورة فردية بل استعمال الأدوية الأخطر يعدُّ شأناً خاصاً وعلى القانون أن يمنحهم هذه الحرية. أما تلاشي الطلب على هذه الأدوية بالتعليم أو بالتهديد فيكاد يكون معدوماً. يؤدي تطبيق القوانين الصارمة التـــي لا تجد قبولاً عند الجمهور لجرائم العنف والفساد وسط الشرطة

---

[3] مُقْتَبَس عن James W(1902) Varieties of religious experience، Longmans, Harlow والكثير من الطبعات اللاحقة لهذه المصادر الكلاسيكية. راجع كذلك Leary T(1970). The politis of ecstasy .Mac Gibbon and Kee, London. Other edition, USA

[4] لا يُمَثِّل الخطر على الفرد شأناً شخصياً فحسب عندما يكون له نتائج على المجتمع أيضاً.

ويؤدي إلى العزل والإبعاد للأشخاص المعقولين الذين ربما يكون لهم أثر هام في تماسك المجتمع.

على الرغم من أن القوانين المكتوبة غالباً ما تكون غير مرنة، وتجمع ما كان من الأفضل أن يفرق. فإن التمييز القضائي غير الرسمي في ظل القانون الحالي قد يسمح بمزيد من التجريب بخلاف ما يسمح به الجدل القانونـــي الحالي. من المعروف أن التوجه غير المنظم والذي قد يكون مناسباً في الوقت الحاضر لا يفي بمطالب الرأي المتهور بالترخيص أو المنع.

ثمّة اقتراح للحشيش وربما للهيروين بحيث لا تكون هنالك عقوبة على امتلاك كميات صغيرة للاستعمال الشخصي "نزع صفة التجريم مقابل المشروعية" وتبقى العقوبات الجنائية على المروجين، ويطبّق هذا التوجه بطريقة متزايدة وغير رسمية.

لا أحد يعلم ماذا يحدث لو أن إنتاج الأدوية الرئيسية وتوزيعها واستخدامها مثل (الهيروين، والحشيش والكوكايين) قد رُخّصت مثل الكحول والتبغ، (مع ضوابط ضعيفة في البيع). ثمّة أشخاص صدموا بشرور التجارة غير القانونية، يعتقدون أن المشروعية قد تحسن الوضع. وما زال الجدل مستمراً حول أنواع الشرور على الفرد والمجتمع التـــي يمكن تحملها وكيف يمكن موازنتها مع بعضها.

الاعتماد Dependence

الاعتماد على الدواء Drug Dependence هو حالة تنشأ من تكرار تعاطي الدواء أو تعاطية باستمرار مما ينتج عنه ضرر للفرد وأحياناً للمجتمع. ويشعر الشخص برغبة واحتياج أو اضطرار للاستمرار في تناول الدواء، ويشعر بالسقم إذا حرم منه فجأة (متلازمة الامتناع أو السحب Abstinence or Withdrawal Syndrome).

يمكن وصف الاعتماد على الدواء كما يلي:

- الاعتماد النفسي: الذي يظهر أولاً؛ ثمة ضيق عاطفي عند سحب الدواء.
- الاعتماد البدنـــي: ويصاحب الاعتماد النفسي في بعض الحالات؛ ثمّة اعتلال بدنـــي عند سحب الدواء.
- التحمُّل: لابد من زيادة الجرعة للحصول على الأثر نفسه.

الاعتماد النفسي
PSYCHOLOGICAL DEPENDENCE

يحدث هذا مع كل دواء يبدِّل الوعي مهما كان غريباً مثل: المسكارين (الفصل 21) وبعض الأدوية التـــي تؤثر على الوعي بجرعات مثل: المسكنات غير المخدرة، والمسهلات ومدرات البول؛ تحدث هذه الأخيرة مشكلات إمراضية نفسية أكثر من كونها مشكلات فارماكولوجية نفسية.

قد يحدث الاعتماد النفسي من قرص أو حقنة واحدة بغض النظر عن محتواها أو نوعية الدواء. لا يتطلب الاعتماد النفسي الخفيف أن يكون الدواء ذا تأثيرات نفسية مهمة، ولكن اعتقادات الشخص بما يحدثه الدواء هي الأهم. إذ إنَّ الاعتماد على المسهلات ومدرات البول يحدث عند الأشخاص الذين ينتابهم هاجس الخوف من السمنة. نحن جميعاً معتمدون على الطعام ولكن بعضنا يكتسب تدريجياً اعتماداً عاطفياً ويأكل بشراهة أو العكس. والنشاط الجنسي بخلطته الفريدة من الشد والاسترخاء قد يصبح لبعض الناس حالة قسريّة أو إدماناً.

الاعتماد البدني والتحمُّل
PHYSICAL DEPENDENCEAND TOLERANCE

يشير الاعتماد البدنـــي والتحمُّل إلى أن تبدّلات تكيفية قد حدثت في أنسجة الجسم بحيث تصبح هذه التبدلات في حال السحب المفاجئ للدواء دون مقاومة، مما ينتج عنه رد فعل ونشاط زائد. أما الاكتشاف بأن الجهاز العصبـــي المركزي يستخدم مواداً مشابهة للمورفين (اندومورفين endomorphine، دينورفين dynorphins) كنواقل عصبية بين الخلايا العصبية فقد أعطى توضيحاً أن إعطاء أفيونيات خارجية قد يؤدي إلى تثبيط إنتاج الأندومورفينات عن طريق آلية الارتجاع Feed back. وعندما يسحب إعطاء الأفيونيات الخارجية فجأة يؤدي ذلك إلى نقص مباشر في الأفيونيات الداخلية وهذا يسبب مُتلازمَة السحب.

قد ينتج التحمل tolerance من استجابة تعويضية كيميائية حيوية من خلايا الجسم لتعرضها المستمر للأفيونيات. وباختصار فإن الاعتماد البدنـــي والتحمُّل قد يتبعان عملية

استتباب تكيفي مع احتلال كبير ومستمر لمستقبلات الأفيون، وقد يحدث تغيرات شبيهة مع انتقال غابا GABA التـــي تكتنف البنـــزوديازين.

ينتج التحمُّل تبدلات استقلابية أيضاً (عن تحريض الإنزيمات) أو التكيف في وظائف الأعضاء أو السلوكيات لآثار الدواء مثل الأفيونيات. أما الاعتماد البدنـــي فيتنامى ويتطور كثيراً مع مثبطات الجهاز العصبـــي المركزي، وقد يكون ثانوياً أو غير موجود مع الأدوية المنبهة.

وعادة ما نجد اعتماداً مشتركاً بين أدوية لها مجموعات كيمياوية متشابهة، وفي بعض الأحيان غير متشابهة مثل الكحول والبزوديازيبينات.

ثمة خطورة في التجريب الشخصي كما أشار مدمن أمريكي إلى ذلك "يعتقد الجميع أن يأخذوا جرعة واحدة فقط للبهجة ولكن الجرعة الأولى تضعك في المصيدة أو الشَرَك"[5].

للأسف لا يستطيع الأشخاص أن يقرروا بأنفسهم أن اعتمادهم على الدواء سيكون معتدلاً.

أنماط الاعتماد على المخدّرات

TYPES OF DRUGS DEPENDENCE

توصي منظمة الصحة العالمية بتصنيف الاعتماد على المخدرات بحسب النمط عند المناقشة المستفيضة.

نمط المورفين Morphine Type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدنـــي وخيم ويظهر بسرعة.
- تحمل متصالب مع الأدوية ذات القرابة.
- يحرِّض دواء النالوكسون مُتلازِمة الامتناع.
- يحدث عقار نالوكسون متلازمة الامتناع.

نمط الباربيتورات Barbiturate type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدنـــي وخيم جداً ويظهر بالتدريج بجرعات عالية.
- التحمُّل أقل ظهوراً من نمط المورفين.

[5] Maurer D W, Vogel V H 1962 Nacrotics ans narcotic .addiction. Thomas, Sprinfield

- تحمّل متصالب مع الكحول، والكلورال، والميروبامات، والغلوتيتيميد.

نمط الأمفيتامين Amphetamine

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدنـــي خفيف: يظهر الاضطراب النفسي "الذهان" أثناء الاستعمال.
- يحدث التحمُّل Tolerance.

نمط الحشيش Cannabis type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدنـــي مشكوك فيه "لا توجد الصفات المميزة لمتلازمة الامتناع.
- يحدث التحمُّل Tolerance.

نمط الكوكايين Cocaine type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدنـــي وخيم.
- التحمّل خفيف (إلى حد معين من التأثيرات).

نمط الكحول Alcohol type

- اعتماد نفسي وخيم.
- يظهر الاعتماد البدنـــي مع الاستعمال الثقيل hard والمطوَّل.
- اعتماد تصالب مع المسكنات "المركنات الأخرى"

نمط التبغ Tobacco type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدنـــي موجود.
- التحمّل خفيف.

نمط الأمزجة Drug Mixtures: *أمزجة باربتيورات* – أمفيتامين تحرِّض تبدلات وصفية للمزاج لا تحدث مع أي دواء بمفرده.

- الاعتماد النفسي قوي.
- يحدث الاعتماد البدنـــي.
- يحدث التحمُّل.

أمزجة هيروين كوكايين: صفات مشابهة.

طريق إعطاء الدواء والتأثير

ROUTE OF ADMINSTRATION AND EFFECT

عند إعطاء الدواء بالحقن الوريدي أو الاستنشاق فإن تركيز الدواء في الدم يكون أعلى من تركيز الدواء في حالة تناوله بالفم، وهذا يفسر البهجة السريعة أو الطرب التي يذكرها المستخدمون للدواء والتي يطلبها الكثيرون والتي يشبهونها باللذة الجنسية أو أكثر. وأما نهاية المطاف فهي الموت. وعندما يسمع بعض المدمنين أن شخصاً مات بسبب جرعة زائدة يبحثون عن المروّج، لأنه من الواضح في تقديرهم أنه يبيع "سلعة جيدة"[6]. ويتعرض المدمنون الذين يعتمدون على مصادر غير شرعية بالتأكيد لمدِّهم بأدوية مخففة أو لا مفعول لها وبأسعار كبيرة. إنّ المدمنون الأمريكيون الذين زاروا المملكة المتحدة وكانوا يعتقدون أنهم معتادون على جرعات عالية من الهيروين، تعرضوا للتسمم عندما أعطوا "ربما لأول مرة" الهيروين النقي في عيادة رسمية في المملكة المتحدة لمعالجة الاعتماد على الهيروين.

إمداد الأدوية للمدمنين

SUPPLY OF DRUGS TO ADDICTS

يسمح في المملكة المتحدة بإمداد الأدوية المدرجة في القائمة الرسمية بمجموعة من الأفيونيات والكوكايين بغرض رعاية المدمنين في نطاق قانون محدد وصارم. يبلغ الطبيب المعالج وزارة الداخلية، ويحتاج الطبيب في حالة بعض الأفيونيات والكوكايين إلى رخصة خاصة. يؤمل من هذا الإجراء أن يحدَّ من توسع السوق غير المشروعة وما يصاحبها من جريمة ومخاطر على الصحة من استخدام إبر وحقن ملوثة. أما الهدف فهو الإبقاء على الشباب "عادة ما يصعب فطام المدمنين" في صحة معقولة لحين تغلبهم على الاعتماد على الدواء (في فترة حوالي 10 سنوات).

وليس هنالك في الوقت الحاضر - عند وصف أدوية محقونة - أي طريقة لمعرفة مصداقية المدمن حول حاجته الدقيقة من الهيروين أو أي عقار، وتُحدَّد الجرعة من قبل الطبيب، فإذا ما وُصِفَ الدواء حسب إفادات المدمن فسينجم عن ذلك حصول المدمن على أكثر من احتياجه ويبيعُ الزيادة، مما يسبب أحياناً دخول مستخدمين جدد ولقد ابتكر إعطاء دواء الميثادون methadone بالفم أو الأفيونيات الأخرى للمحافظة على المدمنين، من أجل التغلب على هذه المشكلة.

معالجة الاعتماد TREATMENT OF DEPENDENCE

سحب الدواء Withdrawal of the drug. على الرغم من أهميته الواضحة إلا أنه سيكون الخطوة الأولى في رحلة طويلة وغالباً ما تكون محبطة، تنتهي بإعادة تأهيل نفسي واجتماعي في "مجتمعاتٍ علاجية". قد يعطى مدمن الهيروين الميثادون كجزء من برنامج تدريجي لسحب العقار "الهيروين"، لأن هذا العقار له مفعول طويل الأجل، والذي يمنع وصول الأفيونيات لمستقبلات الأفيون، وإذا حدث أن تناول المدمن "في حالة الضعف" الهيروين فإن هذه البهجة والطرب يحجبان. وأما الظواهر البدنية الحادة التي تصاحب الإقلاع عن تناول كميات كبيرة من الكحول فيمكن تخفيفها باستخدام دواء الكلورديازيبوكسيد في جرعات متناقصة لمدة 4 - 6 أيام. ويمكن معالجة النشاط الزائد المتجانس والمستقل باستعمال محصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا (الكلونيدين) (راجع السحب المفاجئ للأدوية).

المُداوَمَة (الصيانة) والنُكْس Maintenance and relapse يعالج المدمنون الذين يصابون بانتكاسة ولكنهم يعيشون حياة طبيعية في بعض الأحيان بتوفير أدويتهم تحت الإشراف الطبي. ولا يمانع القانون في المملكة المتحدة من ذلك (راجع أعلاه)، وهذا المساق الذي يشير لفقدان الأمل من الشفاء يجب ألا يلجأ إليه إلا في حالة التأكد أن الشفاء مستحيل. ويمكن وصف دواء أقل خطورة بطريق أقل خطورة كبديل، مثل دواء الميثادون بالفم بدلاً من الهروين بالوريد. لا يتخلى المدمنون عن الحقن الوريدي إلا على مضض لأنه أعطاهم أو مازال يعطيهم البهجة السريعة، ولذلك فهو المفضل.

[6] Bourne P1976 Acute drug abuse emergencies. Academic Press, New york.

الألم الوخيم عند مدمن الأفيونيات Severe pain in an opioid addict يكوِّن مشكلة خاصة. إذ إنّ الأفيونيات ذات النجاعة العالية قد تكون غير فعالة (التحمُّل)، أو قد تكون النتيجة جرعة مفرطة؛ الأفيونيات ذات النجاعة الخفيفة ليست غير فعالة فحسب وإنما قد تؤدي لظهور أعراض السحب ولاسيما إذا كان لها أثر مُناهض، مثل البنتازوسين. وهذا يترك خياراً وحيداً هو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID مثل الإندوميثاسين والنيفوبام nefopam (الأخير ليس من مجموعة الأفيونيات أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID).

معدل الوفيات Mortality

يكون معدل الوفيات عالياً في أوساط صغار السن الذي يستعملون بصورة غير مشروعة وعن طريق الحقن الوريدي (الهيروين ومشتقات البنـــزوديازبين والأمفيتامين). تحصل الوفاة إما بتناول جرعة مفرطة أو عن طريق التهاب الكبد، أو الإيدز، أو عن طريق إنتان الدم، أو الغرغرينة أو التهاب شغاف القلب، أو الكزاز أو انسداد الرئة الذي ينتج عن استعمال مواد ملوثة تستخدم دون احتياطات تمنع التلوث (وتخفف برامج توفير المعدات النظيفة هذه المشكلة). يحمل مهربو الهيروين أو الكوكايين الدواء في رُزم (أكياس بلاستيكية) يتم بلعها أو إدخالها في المستقيم، وليس غريباً أن تكون نتائج تسرب محتويات الرُّزم داخل الأمعاء قاتلة[7].

[7] أصيب رجل عمره 49 عاماً بالمرض بعد رحلة طيران دولية. أظهرت الصورة الشعاعية للبطن عدداً ضخماً من المضمومات (الرُّزم) packagest الكروية في سبيله المعدي المعوي، وقد اشتُبه بحشو packing الجسم بالمُهرَّبات. ولما كان لم يتغوَّط فقد أُعطي البارافين السائل. فنشأ لديه رجفان بطينـــي ومات. أظهر الفحص بعد الموت أنه كان قد ابتلع أكثر من 150 رزمة صغيرة من اللاتكس latex packets، تحتوي كل منها 5 غرامات من الكوكايين، مما يجعل الإجمالي 1 كيلو غرام تقريباً (الجرعة الفموية القاتلة 3 – 1 غرام). ربما يكون البارافين السائل قد ساهم في هذا الموت إذْ يُذيب الزيت المعدنـــي اللاتكس. ينبغي استخدام السوربيتول أو اللاكتوز lactulose مع الفحم المُنشَّط (المُفَعَّل) activzted charcoal لإزالة الرزم packages، أو الجراحة عند وجود علامات التسمُّم. (Visser L et al., 1998 DO not give liquid paraffin to packers. Lancet 352: 1352).

التصعيد Escalation

تبدأ أعداد متفاوتة من الناس بالحشيش وينتهون عملياً بالهروين. إنّ هذا الميل المترقي من الاستعمال الخفيف soft العَرَضي إلى الاستعمال الثقيل hard المتواتر للأدوية، عندما يحدث، فإنه يعود إلى عوامل نفسية أكثر منه إلى تأثيرات الدواء رغم إسهام الإيحائية المتزايدة الناجمة من استعمال الحشيش.

تخفيف التصعيد De – escalation يحدث هذا أيضاً عندما يتحرر المستخدمون من أوهام الأدوية وقد يستغرق ذلك فترة 10 سنوات.

مُصمِّم الأدوية "Designer Drugs"

يعنـــي هذا الاختيار المؤسف لهذا المصطلح أدوية ناتجة عن تحوير جزيئي في بعض المواد الكيمياوية، ويقوم به كيماويون مهرة ذوو ميول إجرامية، بغرض الربح. نتج عن تحوير دواء الفنتانيل Fentanyl مركبات لها فاعلية غير عادية.

قام مدمن عمره 23 عاماً في محاولة لإنتاج بيثيدين pethidine خاص به في عام 1976م وذلك بتخليق مختصر، وقام بحقن نفسه بمركبين، تم التعرف عليهما لاحقاً، وبمساعدته وجد أنهما متقاربين، وأحدهما عقار MPTP (ميثيل فينيل تتراهيدروبيريدين)[9,8]. وأصيب ذلك الشخص بعد ثلاثة أيام من تعاطي الدواء بالشلل الرعاشي (متلازمة باركنسون) واستجاب للمعالجة بالليفودوبا Levodopa. تتلف مادة MPTP انتقائياً الخلايا الحاملة للملانين melanin في المادة السوداء substania rigra. وحدثت حالات مماثلة من استعمال ما يتوهم أنه هيروين. تستخدم مادة MPTP منذ ذلك الوقت في البحث التجريبـــي لمرض الشلل الرعاشي parkinsonism، ويمكن تخيل ما يحمله المستقبل للأفراد والمجتمع في هذا المجال فقط.

معاقرة المادة الطيارة Volatile substance abuse

يستنشق طالبوا إشباع النفس أيضاً أي مادة طيارة قد تؤثر على الجهاز العصبـــي المركزي. تتضمن هذه المواد، المواد

[8] Williams A1984 British Medical Journal 289: 1401 – 1402.

[9] Davis G C et al 1979 Psychiatry Reserch 1:249.

اللاصقة Adhesives وشم الغراء (glue – niffing) ومذيبات الأصباغ، والمواد البترولية، وطلاء الأظافر، والضبائب Aerosol المضغوطة، وغاز سائل البيوتان Butane Liquid Gas (يؤدي هذا الأخير لتجميد الحنجرة مما يؤدي إلى استنشاق الطعام أو الشراب أو محتويات المعدة أو سائل البيوتان نفسه مما يؤدي إلى إغراق الرئتين). يمكن أن تتحول حتـــى الأجزاء الصلبة من الدهانات أو لماع الأحذية إلى مادة طيارة إذا وضعت على النار. تستعمل هذه المواد من قبل الأطفال ولاسيما أطفال المدارس بسبب سهولة الحصول عليها في المنـــزل أو المتاجر العادية أو عقاقير الشوارع، مع أن الوضع بدأ يتغير لأن المروِّجين صاروا يصطادون الصغار. تتضمن آثار هذه المواد على الجهاز العصبـــي المركزي الإرباك، والهلوسة والرنح ATAXIA وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية، والإغماء، والتشنج وفشل الجهاز التنفسي، وتؤدي إلى تلف الكبد، والكليتين، والقلب والرئتين. قد يحدث الموت القلبـــي المفاجئ بسبب زيادة حساسية القلب للكاتيول أمينات الداخلية Endogenous catecholamine. إذا وضعت المادة في كيس بلاستيك ليأخذ منها المستخدم نفساً عميقاً أو إذا تم رشها في مكان ضيق مثل "خزانة ملابس" فقد يكون الخطر شديداً.

حالة: أقدم طفل عمره 17 عاماً على استعمال كيس بلاستيكي وعلبة بخاخ للشعر. أطلق بخاخ الشعر داخل الكيس ثم وضع المراهق فمه في الجزء المفتوح من الكيس واستنشق، ثم صرخ "يا إلهي هذه المادة تملك بسرعة" نهض ثم ركض حوالي 100 ياردة ثم خرَّ ميتاً[10].

تتضمن علامات الاستخدام السيء للمواد الطيارة الإكزيمة حول الفم Perioral eczema والتهاب السبيل التنفسي العلوي.

الأدوية (العقاقير) والرياضة

Drugs and sport

إنّ الحوافز على المنافسات الرياضية من الناحية المادية والاحترام الشخصي أو القومي هي سبب التصميم على الفوز بأي ثمن. تستخدم الأدوية أو العقاقير لتعزيز الأداء، ولكن الفاعلية غير موثقة. قد يكون كشف الدواء صعباً إذا كانت الأدوية أو مستقلباتها Metabolites شديدة الشبه أو متماثلة مع مواد موجودة في الجسم، أو عندما يكون إيقاف الدواء ممكناً قبل الحدث الرياضي دون أن يكون هنالك فقدان ظاهر للفاعلية. ومثال ذلك: مشتقات الستيرويدات الابتنائية Anaboloc Sleroids (ولكن كبت إنتاج الهرمونات الاغتذائية trophic الداخلية المنشأ يمكن قياسه ويفيد في التعرف على الحالة).

تعزيز الأداء أو الإنجاز

PERFORMANCE ENHANCEMENT

يتم فيما يلي توضح الأساليب التـــي تستطيع الأدوية تعزيز الأداء في العديد من أنواع الرياضة. لاريب أن هذه الأدوية محرمة من قبل السلطات "اللجنة الدولية للألعاب الأولمبية I.O.C والمفوضية الطبية والهيئات الحكومية للألعاب الفردية".

إنّ وزن الجسم والقوة البدنية هي المحددات الأساسية في **ألعاب القوى strength sports** "رفع الأثقال، والتحديف والمصارعة" وأمّا العناصر الابتنائية Anabolic agents مثل: كلنبترول Clenbuterol (ناهض المستقبلات بيتا الأدرنالينية)، وأندروستين ديون Androstenedione، ميثانديونون Metha-ndienone، ناندرولون Nandrolone، ستانوزول Stano-zolol، والتستوستيرون Tesrosterone فهي التـــي إن أعطيت مع وجبة غنية بالبروتين مع الرياضة فتؤدي لزيادة وزن العضلات ولكن ليس بالضرورة زيادة القوة. ثمة إدعاء بأن هذه الأدوية تسمح بالمزيد من التمارين العنيفة دون حدوث تمزق عضلي. قد تظهر في حالات نادرة أحداث العنف في أوساط الرياضيين المعروفة بغيظ الستيرويد roid [steroid] rage.

تستخدم الجرعات الكبيرة مع أخطارها على الكبد (السرطان tumors، الركودة الصفراوية cholestaatic) ولاسيما إذا تم تناول الدواء لمدة طويلة، وهذا لا يزجر الرياضين قطعاً، ولكن يميلون أكثر لأن يأخذوا بصورة جديّة"

[10] Bass M 1970 Sudden sniffing death. Journal of the American Medical Assocition 212: 2075.

حقيقة أن الستروبدات الابتنائية تثبط إنتاج هرمونات الغدة النخامية الموجهة للغدد التناسلية Gonadotrophin ولذا تثبط إنتاج التستوستيرون testosterone.

قد يستعمل *هرمون النمو* (Somatoprin وSomatoprim وCorticotrophin) مع الستيرويدات الابتنائية وربما يستعمل هرمون الغدة النخامية المسمَّى: موجهة الغدد التناسلية المشيمائية لتنشيط إنتاج التستوستيرون (ولذا يمنع تلف غدة الخصية). وبالمقابل يمكن استعمال دواء تاموكسيفن Tamaxifen (مضاد استروجين Antioestrogen) لتقليل بعض الستيرويدات الابتنائية.

تستخدم للنشاطات التي يكون فيها إنتاج **الطاقة انفجارياً** Explosive Output of energy (العدو السريع 100 متر) عقاقير مثل الأمفيتامين والبرومانتان Bromantan والكارفندون Carphendon، والكوكايين والأفدرين والكافيين (12 ملغم/لتر في البول). قد يحدث الموت في مسابقات الدراجات الهوائية (نشاط شاق ومستمر في فترات سباقٍ قصيرة نتيجة لارتفاع درجة الحرارة وخفقان القلب عند الأشخاص الذين لهم نشاط استقلابي عالٍ مصحوب بضيق في الشرايين ويواصلون المسابقة في جو حار).

وأما في الأنشطة التي تحتاج **لقوة التحمل endurance Sports** "مثل سباق الدراجات الهوائية، والسباقات الماراثونية" ولتعزيز مقدرة الدم لحمل الأوكسجين فيعطي دواء *اريثروبيوتين Erythropoietin*، *البلعة الدموية Blood doping* (يؤخذ دم الرياضي مسبقاً ويخزّن ثمّ يحقن بالوريد عندما يحدث عيب deficit بطريقة طبيعية، ولذا يرتفع الهيموغلوبين في البلازما فوق المعدل الطبيعي).

أما بالنسبة للأنشطة التي تتطلب **أيادي ثابتة Steadiness of hands** مثل الرماية بالمسدس أو البندقية فتستعمل الأدوية المحصرة لمستقبلات بيتا *الأدرينالينية β - adrenoceptor* blockers: ويخفض الرجفان الارتجاف بحصار مستقبلات بيتا الأدرينالينية β_2-adrenoceptor blockers بالطريقة نفسها التي تحصل بها الأعراض الجسدية للقلق.

أما في الأنشطة الرياضية التي تعدّ فيها **مرونة للجسم Body pliance** عاملاً رئيسياً كالجمباز Gymnastics فيلجأ بعضهم لتأخير نضوج الأطفال باستخدام أساليب تعتمد على الهرمونات ليستمر الأطفال في ممارسة الجمباز.

أما الرياضات التي تحتاج **لإنقاص الوزن weight reduction** مثل الملاكمة، وركوب الخيل فتستخدم مدرات البول. وتستخدم مدرات البول أيضاً للتخلص من الأدوية الأخرى بهدف الهروب من الاكتشاف. يؤدي هذا لنقص حاد في حجم البلازما مما يؤدي لتخثر الدم في الأوردة وحدوث انسداد في الشعيرات الدموية للرئة.

عموماً وإعترافاً بالفروق البيولوجية، فإن معظم المنافسات الرياضية مفصولة حسب الجنس. وفي كثير من المنافسات فإن الرجال لهم **أفضلية** بدنية **حيوية** طبيعية، والنتيجة أن تكتسب النساء بعض الصفات الرجولية عن طريق استخدام الإندروجينات "منشطات الذكورة Androgens" للتغلب على بنات جنسهن.

لعله من المأمون الافتراض بأنّ أي شيء يظن أنه يكسب أفضلية سوف يستخدم من قبل المتنافسين الشغوفين بتحقيق نصر سريع ويصعب الحصول على معطيات معتمدة في هذا الشأن، ولاشك في أهمية دراسة آثار الأدوية غير الفعالة التي تعطي للمريض لإرضائه وكذلك دراسة تأثير الإيحاء.

يصعب رسم الخط الفاصل بين ما هو مقبول أو غير مقبول. قد يحسن الكافيين الأداء البدني، ويوضحُ كذلك صعوبة تقرير ما هو مسموح به وغير مسموح به. إن فنجان القهوة هو جزء من الغذاء العادي، ولكن يعتقد بعضهم أن أخذ الكمية نفسها من الكافيين في شكل قرص أو حقنة أو تحميلة غير مقبول (بلعة Doping).

تعطى للجروح البسيطة أثناء التدريبات الرياضية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs والكورتيكو ستيرويدات مما يخفف الأعراض ويسمح بالاستمرار الجيد. يعرِّف الميثاق الطبي للجنة الأولمبية العالمية ما هو مقبول أو غير مقبول لتفريج بعض الأعراض أو العلامات مثل الحكة، وحمى الكلأ Hay Fever، والإسهال، والألم، والربو. يجب أن يتذكر الأطباء أنهم قد يوقعون مرضاهم من الرياضيين في متاعب

الهيئات الأوليمبية للألعاب عند قيامهم بوصف الأدوية المحظورة[11].

إن بعض الموضوعات لها طابع أخلاقي أكثر منه طبي مثل: إدعاء فوز سباح في المنافسة بعد إيهامه، تحت تأثير التنويم، أن سمك القرش يطارده.

التبغ Tobacco

أُدخل إلى أوروبا من أمريكا الجنوبية في القرن السادس عشر الميلادي. على الرغم من أن تأثيراته الضائرة اكتشفت مبكراً، إلا أن استخدامه وبشراهة يحدث في كل المجتمعات التي يصل إليها. تشير التقديرات الحالية إلى وجود 3 ملايين وفاة سنوياً لها علاقة بالتدخين، ويتوقع أن يرتفع الرقم إلى 8 مليون بحلول عام 2020م، ويمثل هذا 12% من كل حالات الوفاة. وتشير التقديرات إلى وجود 1.1 بليون مدخن في العالم[12].

مكونات التبغ COMPOSITION

إنّ المحتويات الأساسية للتبغ هي القطران والنيكوتين، وتتفاوت كمياتها بدرجة كبيرة اعتماداً على البلد الذي تباع فيه السجائر. تتوق النظم والاتفاقيات الطوعية بين المنتجين للوصول للسجارة الكونية "العالمية" التي لا تحتوي إلاّ على 12 ميلي غرام من القطران على الأكثر و1 ملغ من النيكوتين.

إن محتويات دخان التبغ معقدة (حوالي 500 مركب) وتختلف حسب نمط التبغ والطريقة التي يدخن بها. والمكونات الرئيسية التي لها تأثير دوائي pharma-cologically على الجسم هي النيكوتين (آثار حادة) والقطران (آثار مزمنة).

يجعل تدخين السيجار والغليون الوسط قلوياً Alkaline (PH 8.5)، إذ يكون النيكوتين غير متأين وذوّاب في الشحم "Lipid – Soluble" ولذا يمتص بسهولة من الفم. يحصل مدخنو السيجار والغليون على النيكوتين من دون استنشاق (تقلّ حالات الوفاة من سرطان الرئة ولكن تحدث الوفيات بأسباب غير نيكوتينية).

أما عند تدخين السجائر فإن الوسط يكون حامضاً Acidic (PH 5.3) ويكون النيكوتين متأيناً ولا يذوب في الشحم. ويجري الحصول على الكميات المبتغاة من النيكوتين عند دخول النيكوتين للرئتين فقط، إذ إنّ مساحة السطح الكبيرة في الرئتين المتاحة للامتصاص تعوض عن التدني في الذوبان في الشحم. ولذلك فإن مدخني السجائر يستنشقون الدخان وهم أكثر عرضة للوفاة من سرطان الرئة الذي يسببه القطران. تتراوح كمية النيكوتين التي تمتص عن طريق تدخين التبغ ما بين 90% عند الذين يستنشقون و10% عند الذين لا يستنشقون.

يحتوي دخان التبغ حوالي 1 – 5% من أول آكسيد الكربون، ويكون لدى المدخنين بحكم العادة حوالي 3 – 7% من الهيموغلوبين في دمهم على شكل كاربوكسي هيموغلوبين carboxyhemoglobin (بينما تصل النسبة عند المدخنين بشراهة إلى 15%) وهذه النسبة لا تحمل الأكسجين. وهي كافية لتقليل المقدرة على النشاط عند المصابين بالذبحة الصدرية. يؤدي وجود أول آكسيد الكربون متحداً مع الهيموغلوبين لفترات طويلة إلى ازدياد غير سوي في عدد كريات الدم الحمراء Polycythacmia والتي تؤدي بدورها لزيادة لزوجة الدم.

استُعرفت المواد *المُسرطنة* *Carcinogenic* لحيوانات التجارب هيدروكربونيات عديدة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons ومشتقات النيكوتين N نتروزأمين) في مركزات condensates دخان السجائر والسجائر والغليون. إن الهيدروكربونيات عديدة الحلقات هي المسؤولة عن تحريض الإنزيمات الكبدية التي تحدث لدى المدخنين.

الاعتماد على التبغ Tobacco dependence

قام المحللون النفسيون بمساهمة مميَّزة في تأزيم المشكلة. إذ ذكر أحدهم إن "تناول شيء بالفم يعدُّ أعظم تجربة في الحياة،

[11] يمكن للوصّافين prescribers في المملكة المتحدة أن يجدوا النصيحة العامة في كتيّب الوصفات البريطاني.

[12] Editoria 1999 Tobacco money and medical research. Nature Medicine 5:125.

الثدي أولاً ثم لبن الزجاجة ثم السكّاته أو اللهاية ثم الطعام وأخيراً السيجارة"[13].

كان سيجموند فرويد مبتكر التحليل النفسي، مدمناً للسجائر طول حياته، وهو يزعم "أن بعض الأطفال قد يكونون ضحية للازدياد البنيوي الحاد لأهمية الآثار الجنسية المتعلقة بمنطقة الشفتين، إذا استمر هذا الاهتمام بالإثارة الجنسية فإنه يكون دافعاً قوياً للتدخين"[14].

لما كان الاعتماد النفسي على التبغ قوياً ومسؤولاً جزئياً عن صعوبة الإقلاع عن التدخين، فإن *النيكوتين* يتمتع بكل خصائص عقار الاعتماد وثمّة سبب قوي جداً لاعتبار إدمان النيكوتين مرضاً. يشير أحد التقارير إلى أن المدخنين لا يدخنون برغبتهم ولكن بسبب إدمان النيكوتين[15]. ينتج الإشباع والارتياح السريع للتدخين عن النيكوتين والقطران والتـي تعطي النكهة. وتكون العوامل نفسيةً في البداية، أما تأثيرات العقار فهي غير سارة، ولكن تحت الضغوط النفسية يستمر الشخص في التدخين ويتعلم التقليل والتحكم في كمية النيكوتين ويحصل بذلك على التأثيرات الدوائية السارة للنيكوتين والتحمل للآثار الجانبية. ويضاف للضغط النفسي اللذة الدوائية.

يحدث التحمل والاعتماد البدنـي، إذ تظهر عند الإقلاع بعض الأعراض الجانبية العارضة وتتضمّن التغيرات في مخطط كهربية الدماغ EEG، والاضطرابات في النوم، والتعثر في أداء بعض الاختبارات النفسية الحركية Psychomotor، واضطراب المزاج، وزيادة الشهية "مع زيادة الوزن" ولكن يصعب فك الارتباط بين التأثيرات النفسية والبدنية.

[13] Scott R B 1957 British Medical Journal 1:67 1.

[14] مُقْتَبَسَة عن الكلية الملكية للأطباء 1977. التدخين أم الصحة. Pitman، لندن. وضعية فرويد Freud عام 1929 في الصورة الفوتوغرافية يحمل سيجاراً كبيراً على نحو دائم. "كان مدخناً مفرطاً باستمرار إذ كان مُخَصَّصة اليومي عشرون سيجاراً وقد تَحَمَّلَ الامتناع abstinence عنه بصعوبة بالغة". Jones E 1953 Sigmund. Freud: life and work. Hogarth Press, London.

[15] المجموعة الاستشارية للتبغ، الكلية الملكية للأطباء 2000. إدمان addiction النيكوتين في بريطانيا. لندن RCP.

التأثيرات الحادة لتدخين التبغ

ACUTE EFFECTS OF SMOKING TOBACCO

- *المقاومة الزائدة في سُبل التنفس Increased airways resistance التـي* تحدث نتيجة لأسباب غير نوعية كالجسيمات المجهرية "جسيمات من الكربون قطرها أقل من واحد ميكرومتر µm". والتأثير هو القلس Reflex؛ إذ تحدث جسيمات خاملة Inert وبالحجم نفسه ضيقاً في القصبات يزيد المقاومة في السبيل التنفسي إلى الضعف، هذا غير كافٍ لإحداث الزلة التنفسية dyspnoea ولكنه قد يؤثر على الإنجاز الرياضي. لا يؤدي استنشاق نيكوتين نقي وبتركيز مماثل لما يمكن الوصول إليه عن طريق التدخين إلى زيادة المقاومة في المسالك التنفسية.
- *نشاط الأهداب ciliary activity* ينخفض النشاط بعد تحفيز عابر وتخرج الشوائب من الرئة ببطء شديد.
- *امتصاص أول أكسيد الكربون Carbon monoxide absorption* قد يكون ذا أهمية طبية عند الأفراد الذين يعانون من أمراض القلب التاجية Coronary heart diseae، ولكن قد لا يكون له أثر وظيفي يذكر بالنسبة للشباب الأصحاء.

فارماكولوجيا النيكوتين

Nicotine pharmacology

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يمتص النيكوتين من خلال الأغشية المخاطية بطريقة تعتمد على الباهاء المرتفعة pH. العمر النصفي t1/2 هو 2 ساعة. يُستقلب النيكوتين إلى مواد خاملة Inert مثل الكوتينين Cotinine ولكن يُطرح بعضه عن طريق البول (يعتمد على الباهاء pH Dependent وهو غير متأين في الباهاء الحامضية) ويستخدم الكوتينين كواسم marker للكشف عن مدخول النيكوتين في مسوحات التدخين لأن عمره النصفي ملائم، وهو حوالي 20 ساعة (20h) t1/2.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

الجرعات الكبيرة[16] Large doses. إن النيكوتين هو ناهض لمستقبلات نهايات الأعصاب المحيطية المنشطة بالكولين Cholinergic وهي جزء من الجهاز العصبي المركزي، ويعمل النيكوتين على العقد المستقلة Autanomic ganglia وعلى الموصل العضلي العصبي الإرادي (انظر الشكل 1.21). وهذا ما يشار إليه بالأثر الشبيه النيكوتيني أو الأثر النيكوتيني، أما الجرعات الكبيرة فتؤدي إلى شلل هذه النقاط نفسها. إذ ينبّه الجهاز العصبي بما في ذلك مركز القيء مباشرة أو عبر المستقبلات الكيميائية في الجسم السباتي carotid وقد تحدث ارتجافات وتشنجات. وكما هو الحال في الأفعال المحيطية فإن التنبيه يعقبه الاكتئاب.

جرعات النيكوتين من التدخين Doses from/with smoking. يحرر النيكوتين الكاتيكول أمينات في الجهاز العصبي المركزي، وكذلك السيروتونين Serotonine والهرمون المضاد للإدرار والموجهة القشرية وهرمون النمو. تعدُّ آثار النيكوتين على الأحشاء انعكاساً لتنبيه المستقبلات الحسية (المستقبلات الكيميائية) في الأجسام السباتية والأبهرية، والدورة الدموية في الرئتين والبطين الأيسر. وتكون بعض النتائج مناهضة بالتبادل.

ويوضح التقرير التالي ما يحدث بعد أول سيجارة والتي يمتص فيها ميلي غرام واحد من النيكوتين، مع أن الأثر يعتمد على الكمية وعلى عمق الاستنشاق وعلى حبس النفس في نهاية الشهيق.

تنجم الآثار على الجهاز القلبي الوعائي بسبب التنبيه الودي المستقل. يحدث انقباض في الأوعية الدموية للجلد وتوسيع في أوعية العضلات، وخفقان القلب. ويرتفع ضغط الدم الانقباضي حوالي 15 ملم زئبقي ويرتفع ضغط الدم الانبساطي 10 ملم زئبقي، ويزداد تركيز النور أدرينالين "ابنيفرين" في البلازما، وقد تحدث خوارج انقباض بطينية ويزداد نتاج القلب Cardiac out put ويزداد استهلاك الأكسجين. يحتاج الجسم في هذه الحالة لازدياد جريان الدم والذي لا يتم نتيجة لضيق الأوعية الدموية بسبب تصلب الشرايين، وقد تكون هذه الحالة هي الآلية التي تؤدي للذبحة الصدرية Angina Pectoris الناتجة عن تدخين النيكوتين. ويسبب النيكوتين التصاق الصفيحات الدموية وهو التأثير الذي قد يكون مهماً في العصيدة Atheroma والخثار thrombosis.

معدل الاستقلاب Metabolic rate. يرفع النيكوتين معدل الاستقلاب قليلاً في حالة الراحة[17]، ولكن يتضاعف المعدل تقريباً مع النشاط البسيط (عمل مهني، عمل المنزل) وربما ينتج ذلك عن زيادة النشاط الوُدي المستقل Autonomic sympathetic activity. يتلاشى هذا الأثر في غضون 24 ساعة عند الإقلاع عن التدخين ويتسبب في زيادة الوزن غير المرغوب فيها والتي تستخدم ذريعة للتمادي في التدخين. إنّ المدخنين أقل وزناً من غير المدخنين بمقدار 2 – 4 كيلو جرام (لا يشكّل ذلك هاجساً طبياً).

التحمّل Tolerance. يتنامى التحمّل لبعض تأثيرات النيكوتين الذي تم تناوله بصورة متكررة لعدة ساعات؛ عادة ما تحدث التجربة الأولى للتدخين الغثيان والقيء والذي يتوقف سريعاً مع تكرار التدخين وعادة ما يتلاشى التحمّل بسرعة. السيجارة الأولى لها أثر كبير على الجهاز القلبي

[16] جرى التبليغ عن التسمّم القاتل بالنيكوتين من التدخين، ومن ابتلاع التبغ، ومن الحقن الشرجية enemas للتبغ، ومن التطبيق الموضعي على الجلد ومن الشرب العَرَضي لمستحضرات النيكوتين المبيدة للحشرات insecticide. جَلَسَ بائع زهور florist عام 1932 على كرسي، كان قد أُفِيضَ على المقعد من محلول النيكوتين 40% المبيد للحشرات، شَعَرَ بعد 15 دقيقة بالاعتلال (القيء، والتعرّق، والإنهاك faintness، وصعوبة التنفس، أعقبها فقدان الوعي وعدم انتظام القسب). أفاق في المستشفى بعد 24 ساعة. ورأى في اليوم الرابع أنه تحسّن بما يكفي لمغادرة المستشفى فأُعطي ملابسه التي حُفِظَت في حقيبة ورقية. لاحظَ أن بنطاله كان لا يزال رطباً. وفي خلال ساعة واحدة من مغادرته المستشفى أُعيد قبوله بالمستشفى إذ عانى مرة ثانية من التسمم بسبب النيكوتين الممتص عبر الجلد من بنطاله الذي لازال ملوّثاً. استعاد صحته recover خلال ثلاثة أسابيع، وإلا أنه عانى من خوارج الانقباض البطينية ventricular extrasysstoles المستديمة [Faulkner JM 1933 JAMA 100:1663].

[17] يُعَدّ مُعَدّل الاستقلاب بوضعية الراحة مسؤولاً عن حوالي 70% من إنفاق الطاقة اليومية.

الوعائي مقارنة بالسيجارة اللاحقة.

الخلاصة Conclusion. تنتج الآثار الممتعة Pleasurable effects للتدخين عن خليط معقد من مجموع عوامل فارماكولوجية وغير فارماكولوجية.

ويعد النيكوتين في هذا السياق المُحدِّد الرئيسي (لكن ليس الوحيد) في الاعتماد على التبغ، بعد أن تعود المدخن على الآثار الأولية غير الممتعة. ولكن الشك يحوم حول الدور الذي يؤدية النيكوتين، لأن إعطاء النيكوتين بالوريد لا ينجح في إحلال آثار التدخين. ولابدَّ من المعرفة التامة بوظيفة النيكوتين لاستغلال الأبدال الأقل ضرراً من التدخين، مثل علكة النيكوتين Nicotine Chewing Gum.

آثار التدخين المزمن

Effects of chronic smoking

التدخين والسرطان SMOKING AND CANCER

السرطانة قصبية المنشأ Bronchogenic carcinoma

حدثت السرطانة القصبية المنشأ بين عامي 1920 و1950 على نحو وبائي (زاد المعدل ما بين الرجال إلى 20 ضعفاً) ويعزى ذلك لتدخين السجائر؛ إلى جانب أسباب أقل أهمية مثل التعرض لمجموعة من الكيماويات الصناعية وتلوث الجو. يرتبط خطر الوفاة بسبب سرطان الرئة بعدد السجائر التـي يتم تدخينها والعمر الذي بدأ فيه التدخين. ويقلل الإقلاع عن التدخين اختطار الوفاة تدريجياً بدءاً من تاريخ الإقلاع[18].

الأنواع الأخرى من السرطان Other cancers

يتراوح اختطار الإصابة بسرطان الفم، والحنجرة والبلعوم عند المدخنين ما بين 5 إلى 10 أضعاف مما يحدث عن غير المدخنين. وأما سرطان البنكرياس Pancereas وسرطان الكلية والمسالك البولية فهي أشيع وسط المدخنين.

18 Peto R et al 2000 Smoking cessation, and lung cancs\er in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. British Medical Journal 321: 323 - 329.

أمراض القلب والأوعية الدموية

DISEASES OF THE HEART AND BLOOD VESSELS

يعدُّ مرض القلب التاجي coronary heart disease الآن السبب الأول للوفاة في العديد من الدول المتقدمة (تعزى في المملكة المتحدة 30% من حالات الوفاة للتدخين).

> **في الفئة العمرية تحت 65 سنة يصل معدل الوفاة من مرض القلب الإقفاري Ischemic heart disease بين المدخنين إلى ضعف المعدل بين غير المدخنين، ويرتفع هذا المعدل لثلاث مرات ونصف عند المدخنين بشراهة.**

قد يكون الموت المفاجئ أول مظهر لمرض القلب التاجي ولاسيما عند الشباب، ويرتبط بتدخين السجائر. والتدخين خطر ولاسيما عند الأشخاص الذين لديهم عوامل تزيد من هذا الاختطار، كارتفاع الكولسترول في الدم، وارتفاع ضغط الدم.

التضيق التصلبـي العصيدي Atherosclerotic narrowing، يحدث الضيق والتصلب في الشرايين التاجية الصغيرة للقلب، ويحدث بصورة كبيرة عند المدخنين بشراهة وحتـى عند المعتدلين في التدخين، إن ازدياد التصاق الصفائح الدموية بجدار الأوعية الدموية يزيد من قابلية تكون الجلطة الدموية.

ينقص الإقلاع عن التدخين من الاختطار الكبير لحدوث مرض القلب التاجي عند الذين هم تحت عمر 65 سنة، وبعد مرور حوالي أربع سنوات على الإقلاع عن التدخين تتعادل الخطورة مع تلك التـي توجد بين غير المدخنين. أما تدخين الغليون والسيجار فلا يشكل اختطاراً كبيراً على إحداث مرض القلب التاجي إذا ان هؤلاء المدخنين لا يدخنون بشراهة ولا يستنشقون الدخان داخل الرئة.

أما مدخنو السجائر الذين يتحولون لتدخين الغليون والسيجار فعادة ما يواصلون استنشاق الدخان داخل الرئة وبذلك يفشلون في تقليل الاختطار.

التدخين ومرض الرئة المزمن

SMOKING AND CHRONIC LUNG DISEASE

يمكن تقسيم الآثار الضائرة على الرئة من التدخين لحالتين

مميزتين:

• فرط إفراز المخاط المزمن *chronic mucus hypersecretion*، يؤدي هذا الإفراز لحدوث سعال مستمر وبلغم، وهذا ما يتوافق مع التعريف الأصلي للحالة المعروفة بالتهاب القصبات المزمن. وتنشأ هذه الحالة في السبل التنفسية الكبيرة وعادة ما تزول عند الإقلاع عن التدخين، ولا تشكل بمفردها أي اختطار أساسي يؤدي للوفاة.

• مرض الرئة الانسدادي المزمن *Chronic obstructive lung disease*، يؤدي هذا المرض لصعوبة التنفس نتيجة لضيق ممرات الهواء في الرئتين. تنشأ هذه الحالة بصورة رئيسية في سبل التنفس الصغيرة وتتضمن عنصراً متغيراً في تحطيم وحدات الرئة المحيطية. أما انتفاخ الرئة emphysema فهي حالة متطورة وغير عكوسة irreversible وقد تؤدي في النهاية للإعاقة والوفاة.

قد تحدث الحالتان في الوقت نفسه في شخص واحد، ويهيئان لحدوث اعتلالات متكررة حادة عدوائية متكررة.

ترتبط المتلازمة الانسدادية Obstructive syndrome ارتباطاً وثيقاً بالتدخين مثل سرطان الرئة. وعلى الرغم من ذلك فإن التركيز غالباً ما ينصب على سرطان الرئة أكثر منه على هذه الحالة التـي تحدث إعاقة أكبر ولكنها تحدث القدر نفسه من حالات الوفاة.

التأثرات مع المعالجة الدوائية

INTERACTIONS WITH DRUG THERAPY

تزيد مكونات التبغ غير النيكوتينية من إفراز الإنـزيمات الكبدية التـي تؤثر على استقلاب مجموعة من الأدوية تتضمن الإستروجينات، والثيوفيللين، والوارفارين.

النساء والتدخين WOMEN AND SMOKING

الخصوبة Fertility تتعرض النساء المدخنات لفقدان الخصوبة أكثر من غيرهن، وينتظرن مدة طويلة قبل الحمل مقارنة بغير المدخنات. بالإضافة لذلك فإن المدخنات يتعرضن للوصول لسن الإياس Menopause على نحوٍ أسرع من غير المدخنات. لا يبدو أن زيادة استقلاب الاستروجينات Ostrogens هو التفسير الكامل للحالة.

مضاعفات الحمل Complications of pregnancy. إن خطر الإجهاض الذاتـي أو ولادة الجنين ميتاً أو موت الخدج يعادل ضعف ما هو موجود بين غير المدخنات. هنالك تشوهات عديدة في المشيمة، إذ تكون أثقل وزناً وأعرض قطراً عند المدخنات. إنَّ ضخامة المشيمة ووجود تشوهات فيها قد يمثل تلاؤم المشيمة مع انعدام الأكسجين الناتج عن التدخين، وثانياً لزيادة تركيز الهيموغلوبين الجائل المتحد مع أول أكسيد الكربون Carboxyheamoglabin.

الطفل The child. يقل وزن الطفل عند المدخنات بحوالي 200 غرام مقارنة بالفئة الأخرى، يتزايد اختطار الوفاة عند هذه المجموعة في الفترة السابقة للولادة Prenatal بمعزل عن المتغيرات الأخرى مثل الوسط الاجتماعي، والتعليم، وعمر الأم، والجنس، والعناية أثناء الحمل Antenatal. يتضاعف هذا الاختطار إلى مرتين أو أكثر عند المدخنات بشراهة وتعزى بصفة قاطعة لتشوهات المشيمة ونقص الوزن. أما النساء المقلعات عن التدخين واللاتـي أقلعن عن التدخين في الأسابيع العشرين الأولى من الحمل فينجبن أطفالاً لهم أوزان أطفال الأمهات اللاتـي لم يدخن قط.

البدء بالتدخين والإقلاع عنه

Starting and stopping use

ليس صعباً الإقلاع عن التدخين خلافاً لما هو شائع، إذ إن حوالي 14% فقط يجدون صعوبة في ذلك. ولكن حالة الإقلاع عن التدخين غير مستقرة ومعدل نجاح الإقلاع عن التدخين في المدى البعيد، قلّما يتعدى 30% ويلخصّ هذا الوضع على نحو طريف كما يلي: "الإقلاع عن التدخين سهل، لقد قمت به عدة مرات".

رغم أن النساء مثل الرجال على إدراك بمخاطر التدخين، إلا أن النساء يجدن صعوبة في الإقلاع ومعدل النجاح عندهن أقل. ويشمل هذا الاتجاه كل الفئات العمرية ومختلف المهن. ولكنَّ النساء بصفة خاصة لا يحببن زيادة الوزن.

المساعدة على الإقلاع Aids to giving up. كثيراً ما

تعزى الآثار الإدمانية في التبغ للنيكوتين، ومن المنطقي إعطاء النيكوتين بدلاً من التدخين كمساعدة علاجية للمساعدة على التخلي عن التدخين. يوجد النيكوتين ضمن مستحضرات صيدلانية مختلفة لهذا الغرض وتتضمن العلكة Chewing gum، واللصاقة الجلدية Transdermdpateh، وبخاخ الفم أو الأنف. يتضح عند استخدام هذه المستحضرات الصيدلانية عرضاً أنها لا تختلف عن أشكال المساعدات الأخرى. ولكن عند استخدامها بعناية وحذر أو الإقلاع عنها حسب الإرشادات فإن النتائج تشير إلى نسبة نجاح أكثر بمرتين من المدخنين الذين يحاولون الإقلاع دون الاستعانة بهذه المساعدة[19]. قد ينجم التململ الشديد Restlessnes في العلل الانتهائية Terminal illness بسبب سحب النيكوتين ولا يتم التعرف عليه. وأما وضع لصاقة النيكوتين فقد يفيد المدخن بشراهة والمحروم من التدخين، وقد تؤدي لصاقات النيكوتين إلى كوابيس وأحلام غريبة وتفاعلات جلدية (طفح، وحكة، وألم في موضع اللصاقة).

أمفيبيوتامون/بوبربيون Amfebutamone/bupropion، قد يوفر هذا بديلاً أو إضافة للنيكوتين. إذ لاحظ الباحثون أن المرضى أقلعوا عن التدخين عند استقصاء فاعلية هذا الدواء كمضاد للاكتئاب، وجرى تطويره للمساعدة في الإقلاع عن التدخين. يثبط الأمفيبيوتامون بصورة انتقائية قبط النور أدرينالين noradrenaline (Norepinephrine) والدوبامين في الأعصاب. مما يقلل الرغبة الملحة للنيكوتين من الجهاز الحوفي الأوسط Mesolimbic system. توحي البيِّنات من عدد صغير من التجارب السريرية أن فعالية الأمفيبيوتامون – على أقل تقدير – مثل فعالية لصاقة النيكوتين والتـــي يضاف إليها المزيد من الفاعلية. قد يحدث هذا الدواء الجفاف بالفم أو الأرق ولا يعطى لمن سبق إصابتهم بالصرع.

إذا كان المريض معتمداً على التبغ بصورة قوية وبوجود، القلق الوخيم، والهياج، والهيوجية، والصداع، والأرق، وزيادة الوزن "3 كيلو غرام"، والتوتر، فلا بدّ من إعطاء المريض مضاداً للقلق أو مهدئاً أو محصر المستقبلة الأدرينالية β-adrenoceptor blocker لمدة وجيزة ولكن لابد من تجنب إبدال الاعتماد على دواء بدواء آخر.

ثمة دليل كان يسوغ النصح القوي لعدم البدء في التدخين، ولكن المنع المتعجل وغير المعقول للمتعة التـــي يجدها المدخنون لا يأتـــي بخير، إذ قلّما يقوم بذلك بعض المرضى اللينـــي العريكة، ولكن معظم المرضى لا يعيرون ذلك أي بال.

"طبيبـــي أصدر قراره،
كثير من النبيذ يقتلنـــي
وبالإضافة لذلك يمنعنـــي بقوة
من لمس الفتيات العاريات
كيف إذن؟ يجب أن أصاحب
النبيذ الجيد أو الجميلات الساحرات والشقراوات،
ياطبيبـــي وداعاً فإن شراعي غير ملفوف
أنا في طريقي لأجرب في العالم الآخر.
شعر دج روست (1828 – 1882)".

التدخين السلبـــي (غير الطوعي)
Passive (involuntary) smoking

يتعرض العديد من الأشخاص غير المدخنين لدخان التبغ، ولقد وصُفَ دخان التبغ في البيئة كمادة مسرطنة في الولاية المتحدة الأمريكية منذ عام[20] 1992. مع أن الخطر أقل إلا أن عدد المتأثرين كبير. قدَّرت دراسة أن اختطار الإصابة بمرض القلب الإقفاري أي الناتج عن تصلب الشرايين يزيد بمعدل الربع في الأشخاص الذين يستنشقون دخان الآخرين[21].

إنّ الدخان الذي يدخل عبر التبغ ويأخذه المدخن يعرف بالدخان السائد Mainstream smoke. أما الدخان الذي يرتفع من سيجارة تحترق ويدخل مباشرة للهواء المحيط، ومن ثم يستنشق من قبل المدخنين وغير المدخنين فيعرف بالدخان

---

[19] Lancaster T et al 2000 Effectiveness of interventions to help people to stop smoking: findings from the Cochrane Librar British Medical Journal 321: 355 – 358.

[20] Environmental Protection Agency (EPA 1992 A/ 600/ 6 – 90/ 006F).

[21] Law M R, Marris J K, Wald N J 1997 Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. British Medical Journal 315: 973 – 988.

الجانبـــي Sidestream smoke. يختلف النوعان في المحتوى جزئياً بسبب درجات الحرارة المختلفة التـــي تنتج عندها. تتضمن المواد التـــي توجد بتراكيز عالية في الدخان الجانبـــي غير المخفف أكثر من الدخان الرئيسي غير المخفف: النيكوتين × 27، أول أكسيد الكربون × 25، والأمونيا × 73 وبعض المسرطنات (مثل "بنـــزو – أ – بيرين Benzo – a – pyrene" × 3.4). ويشكل الدخان الجانبـــي حوالي 85% من الدخان الناتج عن تدخين سيجارة في غرفة متوسطة.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

Ethyl alcohol (Ethanol)

إن الخدمات المقدمة من المواد السامة في السعي للحصول على السعادة والتخلص من التعاسة ذات فائدة كبيرة للأفراد والأجناس الذين وضعوها في مكانة كبيرة في اقتصاد الرفاهية. ليس التعويل فقط على اللذة الآنية التـــي يحصل عليها المتعاطي، بل مقدار الانعتاق من العالم الخارجي الذي يندفع إليه الشخص بعنف، ونحن على يقين أن هذه الخصائص هي التـــي تشكل المخاطر والأذى الذي تحدثه المواد السامة Intoxicating substances[22].

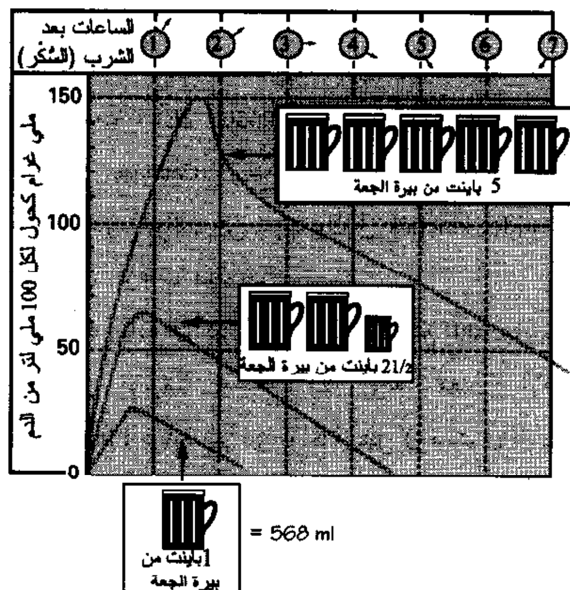
يحوز الكحول أهمية خاصة في الطب بسبب العقابيل الناجمة عن سوء الاستعمال والإدمان. إنّ سوء استعمال الكحول هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية، والأخيرة هي التـــي سنناقشها هنا. إن تاريخ الكحول جزء من تاريخ الحضارة "حتـــى عهد نوح عليه السلام"[23].

حركية الدواء Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption. يمتص الكحول عند تناوله بالفم بسرعة بسبب ذوبانه الكبير في الشحم، ولذا ينفذ عبر المعدة والأمعاء. إذا كان تركيز الكحول أكثر من 20% فإن الامتصاص بطيء، لأن التراكيز العالية من الكحول تثبط حركة المعدة التمعجية peristalsis، ولذا يبطؤ وصول الكحول للأمعاء الدقيقة وهو موقع الامتصاص الرئيسي.

يتأخر امتصاص الكحول بتأثير الطعام ولا سيما اللبن، وينجم هذا التأثير بسبب الشحم، وتؤخر الكاربوهيدرات امتصاص الكحول أيضاً.

التوزع Distribution. يتوزع الكحول بسرعة داخل ماء البدن، وأما حجم التوزع فهو 0.7 لكل 1 كلغ عند الرجل، و0.6 لكل 1 كلغ عند المرأة، ولا يخزَّن انتقائياً في أي من الأنسجة.



الشكل 1.10: التركيز الدموي التقريبـــي بعد ثلاث جرعات من الكحول

تعتمد التراكيز العالية بعد تناول الكحول بالفم على عدة عوامل تتضمَّن: الجرعة الكلّية والجنس، وتركيز المحلول، ومدة تعاطي الكحول، ووجود الطعام أو عدمه. والعلاقة بين وقت تناول الطعام والكحول ونوعية الطعام المتناول بالإضافة إلى سرعة استقلاب الطعام Metabolism والإطراح. إن جرعة واحدة من الكحول أي 60 مل أي 48 غراماً (تعادل 145 ميلي ليتر من الويسكي، أو ما يعادل 5 – 6 مقاييس أو وحدات، راجع الشكل 1.10)، التـــي تؤخذ في خلال دقائق على معدة فارغة ستنتج تركيزاً دموياً أعظمياً في خلال 90 – 30 دقيقة، ولن تطرح إلا بعد مرور 6 – 8 ساعات أو أكثر، وثمة تفاوتات فردية كبيرة جداً.

[22] Freud S 1939 Civilisation, war and death, Psycho – analytic epitomes, No 4. Hogarth Press, London.

[23] Genesis; 9:21; Huxley A 1957 Annals of the New York Academy of Sciences 67:675.

الاستقلاب Metabolism. يستقلب حوالي 95% من الكحول ويطرح الباقي عبر الزفير والبول والعرق، وتتاح طرائق ملائمة لتحديد تركيزه في هذه المخرجات.

يُؤَكْسَد كحول الدم في الكبد، ويؤكسد حوالي 90% عبر إنزيمات دي هيدروجيناز Dehydrogenas ويتحول إلى أسيتالدهيد Acetaldehyde ثم يتحول عن طريق إنزيم ألدهيد دي هيدروجيناز Aldehyde dehydrogenase إلى منتجات تدخل دورة حمض السيتريك Citric cycle أو يستفاد منها في تفاعلات ابتنائية مختلفة. أما الإنزيمات الأخرى التـــي تدخل في عملية استقلاب الكحول فهي إنزيمات الستوكروم الميكروزومية Microsomal cytochrome ،P450 2E1 والكتالاز Catalase. ويتبع استقلاب الكحول بإنزيم دي هيدروجيناز الحرائك من المرتبة الأولى First order kinctics بعد تناول جرعات صغيرة.

بمجرد زيادة التركيز في الدم عن 10 ملغ /100 مل تكون العمليات الإنزيمية مشبعة ولا يزيد معدل الإطراح Elimination بزيادة التركيز، ولكنه يظل في مستوى ثابت أي 10 - 15 مل في الساعة عند الذين يتناولون الكحول عرضاً. ولذا فإن الكحول يخضع لحرائك تعتمد على مقدار الجرعة (التشبع أو الحرائك من المرتبة صفر zero order) مما يسبب عواقب كبيرة عند الأفراد.

إن تحريض الإنزيمات الكبدية التـــي تستقلب الأدوية Induction of hepatic drug Metabolising enzymes يحدث عند التعرض المستمر للكحول، ويسهم في التحمل عند معاقري الخمر ويسهم أيضاً في السمية. تحدث زيادة تكوين المُسْتَقْلَبات (نواتج الاستقلاب) Metabolites تلفاً في الأعضاء في حالة الإفراط المزمن في تناول الكحول (الأسيتيل ألدهيد في الكبد، وربما استرات الإيثيل الدهنية Fatly ethyl ester في الأعضاء الأخرى) ويزيد من إصابة الكبد عندما يتعرض المفرطون في تناول الكحول للمخدر "البنج" والمذيبات الصناعية والأدوية. ولكن تعاطي كميات كبيرة على نحو مُزمن ينقص من مقدرة الكبد على استقلاب الكحول يسبب حدوث تلف في خلايا الكبد. إن تناول جرعة كبيرة جداً من الكحول (في حفل صاخب) يثبط استقلاب الأدوية في الكبد.

الفرق بين المجموعات الإثنية Interethnic variation هذه الفروقات مسلم بها بين المجموعات الإثنية في مقدرتها على استقلاب الكحول.

تركيز الكحول في الدم Blood concentration of alcohol الشكل (1.10) إنّ لتركيز الكحول في الدم أهمية كبيرة من الناحية الطبية والقانونية. يتعادل تركيز الكحول في الهواء السنخي Alveolar air مع تركيزه في الشعيرات الدموية للرئة. ويقاس تركيز الكحول بطريقة سهلة ومعتمدة عن طريق جهائز قياس الكحول في هواء الزفير (Breathalyser) التـــي تستخدمها الشرطة مع السائقين عند إيقافهم على الطريق، وكذلك مع المخمورين السائرين على الأقدام[24].

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

يؤثر الكحول على الجهاز العصبـــي المركزي بطريقة تشبه كثيراً تأثير المخدرات الطيارة Volatile anaesthetics، التـــي تحدث في الخلايا تأثيراً مثبطاً عبر مسارات الأيونات عبر الأغشية، وبالتأثير على المستقبلات. يزيد الكحول التثبيط الناتج عن تدفق أيون الكلوريد عبر مسارات الأيونات في الأغشية تحت تأثير الغابا GABA. قد يتعلق هذا الأثر بضعف الحركة "الحركة غير السوية" التـــي يحدثها الكحول. وتتضمن الآليات الأخرى المحتملة لإحداث هذا الأثر تثبيط دخول أيون الكالسيوم، وكذلك تثبيط "الإثارة" لُمسْتَقْبِلَة (مثيل الأسبارتات NMDA (N – methyl – D – aspartate (راجع التأثيرات المزمنة لاحقاً في هذا الفصل).

لا يُعد فرط النشاط hyperactivity منبهاً، عندما يحدث، إنما يعود إلى إزالة الآثار المثبِّطة. يعمل الكحول وبجرعات

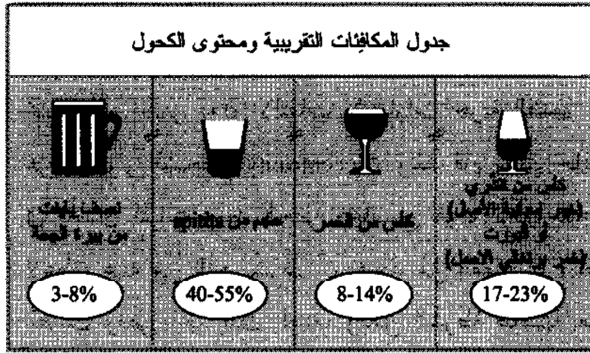
[24] قال الطبيب لرجل موقوف في مخفر الشرطة بأنه كان سكراناً. فسأل الرجل الطبيب أيُمْكِن لرجل سكران أن يقف في وسط هذه الغرفة ويقفز في الهواء ويقوم بِشَقْلَبَة كاملة ويهبط على قدمه؟ كانَ الطبيب غير حكيم بقوله "بالتأكد لا" – فكان الإثبات خاطئاً (Worthing CL, 1957 British Medical Journal 1:643). ولقد أنهى إدخال مُحَلِّلُ التنفس breathalyser، ذو الدور القانونـــي في محطات حركة المرور الطُرقية road traffic فقط، مثل هذا الخِزي المهنـــي.

اعتيادية أساساً على آليات تيقظ تشكُّل الجملة المنشطة لجذع الدماغ brainstem reticular formation، مما يثبط وظيفة متعدد المشابك Polysynaptic function ويعزز من تثبيط ما قبل المشبك Presynaptic. يحصل الانخفاض المباشر في وظائف العقل عند تناول جرعات كبيرة. ومع تناول جرعات متزايدة يمر الشخص بجميع مراحل التخدير العام وقد يموت بخمود الجهاز التنفسي[25].

إنّ الآثار النفسية هامة جداً اجتماعياً، وللحصول عليها يستخدم الكحول عادة في العديد من المجتمعات، (الشكل 2.10) وتصبح تعابير الشخص أكثر حرية، وتحصل على مظهر الدفء في الشعور والإثارة أو الإلهام الذي لا يسهم فيه السامعون إذا كانوا في حالة مشابهة من الإعجاب الزائد. وتنتج ظاهرة أخرى خاصة بسبب شلل الوظائف العليا، وهي فقدان المقدرة على التحكم في المزاج[26].

أما البيئة والشخصية والمزاج وجرعة الكحول فإن لها علاقة بالأثر على مزاج الشخص[27].

استُخدم العديد من الاختبارات لقياس تأثيرات الكحول على الأداء الطبيعي أو العقلي. توضح النتائج أن الكحول يقلل من حدة النظر ويؤخر الإفاقة من الانبهار البصري Visual dazzle ويضعف التذوق والشم والسمع. ويضعف أيضاً تناسق العضلات والتوازن في المشي ويطيل زمن رد الفعل. وبجانب ذلك يحدث الرأرأة "تذبذب المقلتين" والدوار. وفي الوقت نفسه يشعر الأشخاص عموماً بثقة مفرطة في مقدرتهم على الأداء الجيد عندما يجري فحصهم وعادة لا يقدّرون أخطائهم، وهذا قد يحدث حتـى تناول جرعات قليلة جداً. يقل الانتباه وتقل المقدرة على الاستيعاب واتخاذ القرارات السريعة حيال معلومات متغيرة. ولاريب أن هذه الآثار غير مرغوب بها عندما يكون الشخص في وضع يكون فيه أي فشل في الأداء خطيراً.



الشكل 2.10: أربع وحدات معيارية (التـي يُقاس فيها الاستهلاك الاجتماعي) تحوي الوحدة قرابة 10 مل (8) غرام من الكحول. لا تسمح معرفة تركيز الكحول بالدم بأي تقدير يُعوَّل عليه للكمية التـي استهلكت.

قيادة السيارة والكحول

Car driving and alcohol

كانت آثار الكحول والأدوية النفسية التأثير موضوعاً يستدعي الانتباه (الشكل 3.10)، وسنّ العديد من الدول قوانين لمنع حوادث السيارة المرتبطة بالكحول. والمشكلة لم تحل في أي مكان في العالم. ويمكن القول عموماً بأن الدلائل تشير لزيادة تدهور القيادة أي زيادة احتمال الحوادث بدءاً بدخول الكحول للدم وتزيد بحسب تركيز الكحول بالدم.

يقوم الكحول بدور رئيسي، يصل إلى حوالي 50%، في حوادث السيارات. ولذا فإن اختبار الكحول في هواء الزفير عند السائقين يتم بجانب الطريق، ومن المتفق عليه أنه يخدم المصلحة العامة في المملكة المتحدة، وإذا تجاوز تركيز الكحول 80 ملغ/100 مل من الدم[28] (17.4) ميلي مول عند الشخص الذي يقود سيارة، فهو قد ارتكب جريمة يحاسب عليها القانون. يكون احتمال الحوادث في هذا التركيز ضعف المعدل

---

[25] يحدث فقد الوعي عند التراكيز الدموية 300 ملي غرام/100 ملي لتر؛ والموت 400 ملي غرام/100 ملي لتر. ولكن السبب الاعتيادي للموت في التسمم الحادّ بالكحول يكون باستنشاق القيء vomit.

[26] Sollmann T 1957 Manual of pharmacology, 8th edn. Saunders, Philadephia.

[27] By Sir J C Squire (1884-1958). Quoted, by permission, R H Asquire.

[28] تكافئ تقريباً 35 مكروغرام من الكحول في 100 ملي لتر من الهواء المزفور (أو 107 ملي غرام في 100 ملي لتر من البول). تُقام الدعوى عملياً فقط عندما يكون التركيز أعلى بدرجة هامة لتجنُّب الجدالات حول التباين البيولوجي والخطأ الأدواتـي. قلّما تُستخدَم التراكيز البولية لأن البول يتراكم مع الزمن ولا يُتيح الآنيّة immediacy في تراكيز الدم والنَفَس.

العادي[29] وأما بعض الدول الأخرى مثل الدول الاسكندفانية وأستراليا والولايات المتحدة واليونان فهي أكثر تشدداً في الحد الأدنــى المسموح به.

من الواضح أن المصلحة العامة تقتضي الحد من القيادة تحت تأثير الخمر دون الالتفات لامتيازات حرية الضمير أو غرابة أطوار الشخص Eccentricity. ولقد قام سائق حاذق في إحدى المرات وبعد فحص إيجابــي لهواء الزفير بعرض لإعطاء عينة من الدم بشرط أن يؤخذ من القضيب، ولكن الطبيب رفض أخذ تلك العينة، ولكن الشرطة طالبت بعينة البول ولكن السائق رفض بدعوى، أنه قدم عينة الدم. ولكن عرضه قد رفض وحكمت المحكمة ببراءته، ولكن المحكمة قررت أنه منذ تلك اللحظة يكون موضع أخذ عينة الدم من اختصاص الطبيب وليس الشخص. وأن المحاولات الواضحة لتفادي العدالة يجب أن تعدّ رفضاً غير معقول لإعطاء عينة كما ينص القانون. ويعامل الشخص في هذه الحالة وكأنه أعطى عينة وتجاوزت الحد المسموح به قانونياً. ومن الحيل أن يتعاطى السائق خمراً بعد الحادث وقبل وصول الشرطة ويخطر الشرطة بأن ذلك تم من أجل التغلب على التوتر العصبــي الناتج عن الحادث وهذا دفاع عجيب.

عندما يكون الحصول على تحليل الدم أو هواء الزفير مباشرة ممكناً بعد الحادث، ويمكن أن يتم ذلك بعد ساعات تُحسب الكمية عند حدوث الحادث، وذلك بافتراض أن التركيز في الدم يقل مقدار 15 ملجم/100 مل في الساعة. ومن الطبيعي ظهور جدل لاذع في المحاكم بشأن صحة تلك الحسابات وشرعيتها.

الأدوية الموصوفة وقيادة السيارات
Prescribed medicines and driving

تضعف المقدرة على قيادة السيارة بتأثير الكثير من الأدوية الموصوفة إذ إن 7.4% من الوفيات الناجمة عن حوادث السيارات يتسبب فيها أشخاص تعاطوا أدوية ربّما تؤثر على الجهاز العصبــي المركزي "ولاسيما عند المسنين" وتنتج 2.60% من الحالات عن تعاطي الحشيش. وللأسف لا توجد إحصاءات دقيقة إلا في حالات الصرع إذ تنتج حوالي 1.30% من حالات الوفاة عن تناول أدوية مضادة للصرع ويصل معدل وقوع مرض الصرع[30] إلى 0.4% من السكان عموماً. قد تتأثر قيادة السيارات بمضادات الهيستامين Anithis-tamunes (النعاس ولكن ليس مع الأنواع الجديدة الخالية من هذه الآثار) وكذلك الأدوية الموسعة للحدقة Mydriatics، والمضادات الحيوية التــي تستخدم موضعياً على العين (إعشاء البصر)، وأدوية خفض الضغط (نقص الضغط) والأنسولين ومضادات السكري الفموية (انخفاض السكّر).

الآثار الأخرى لاستهلاك الكحول
FURTHER EFFECTS OF ALCOHOL CONSUMPTION

توسع الأوعية الدموية المحيطية Peripheral vasodi-latation. يثبط الكحول المركز المغير للقطر الوعائي Vasomotor مما يؤدي للشعور بالدفء الذي يصاحب تناول الكحول. يزداد فقدان حرارة الجسم ولذا ينبغي عدم تناول الكحول والخروج في جو بارد لأي فترة من الوقت، ولكن يُستخدم ذلك بصورة غير ضارة عند الدخول من منطقة باردة البيئة إلى منطقة دافئة لإضفاء شعور محبب بالدفء بسرعة.

ضغط الدم Blood pressure. إن تناول جرعة من 4 – 5 وحدات يرفع ضغط الدم بما يوازي تركيز الكحول في الدم. يبدو أن الآلية تكتنف تنبيهاً مركزياً وُدياً.

إدرار البول Diuretic Effeet. يعمل الغول بتثبيط الهرمون المضاد لإدرار البول Antidiuretic Hormone عن طريق الغدة النخامية الخلفية. أما سبب عدم فائدته كمدر للبول في حالة فشل القلب هو أن الإدرار للماء وليس للأملاح.

[29] خفَضَت السويد عام 1990 الحَدّ إلى 20 ملي غرام/100 ملي لتر، ويوصَل إلى هذا الحدّ بابتلاع الغلوكوز الذي يتخمّر fermented بوساطة النبيت flora المعوي – متلازمة التصنيع الذاتــي للجعة "autobrewery" syndrome.

[30] توجد النصيحة حول الأدوية الموصوفة لدى اللجنة الطبية لمنع الحوادث Medical Commission on accident Prevention عام 1995، المظاهر الطبية للياقة الخاصة بقيادة المركبات؛ HMSO، لندن.

الشكل 3.10: الكحول وقيادة المركبات

الغشاء المخاطي للمعدة Gastric Mucosa. تحدث الإصابة لأن الكحول يسمح بالانتشار العكسي للحمض من التجويف المعدي إلى داخل الغشاء المخاطي للمعدة. يظهر بعد الحفلة على الغشاء المخاطي تلف ونـــزيف (قد تزول الحالة في غضون ثلاثة أسابيع) ويعانـــي حوالي 60% من مدمنـــي الخمور من التهاب المعدة.

القيء Vomiting. تكون هذه الحالة دائماً مصاحبة للمعاقرة الحادة للخمور. ويبدو أن الأثر مركزي وتتساوى حالات القيء مع تراكيز الكحول في الدم بعد تناول الخمور بالفم أو بالوريد. وهذا لا يعنـــي إنكار أن الخمور المركّزة مع تناول العديد من الأطعمة دون تمييز الذي يصاحب تناول الخمور الحاد أو المزمن قد يؤدي للقيء نتيجة للآثار الموضعية على المعدة. عندما تحدث الوفاة تكون عادة بسبب الاختناق الناتج من دخول القيء إلى الرئتين.

تحمل الغلوكوز Glucose Tolerance. يزيد الكحول في البداية من الغلوكوز في الدم لتأثيره على دخول الغلوكوز إلى

الأنسجة. وهذا يزيد من استقلاب الغلوكوز.

ويثبط الكحول أيضاً استحداث السكر Gluconegenesis، أما الشخص الذي يعانـي من نقص الغليكوجين glycogen أي الشخص الذي يتلقى معظم الكالوري من الكحول أو لم يتناول طعاماً كافياً لمدة ثلاثة أيام فقد يتعرض لنقص حاد في سكر الدم Hypoglycoemia وقد ينجم تلف نهائي في خلايا الدماغ ونقص سكر الدم قد يصعب التعرف عليه سريرياً في الشخص المخمور وهذا مما يزيد الاختطار.

فرط حمض يوريك الدم Hyperuricaemia. يحدث هذا (مع تأريث النقرس) نتيجة لازدياد تدرّك degradation الأدينين النيوكليتيدي مما يؤدي إلى إنتاج متزايد لحمض اليوريك وطلائعه precursors. يؤدي الكحول لتكوين تراكيز عالية من اللاكتات Lactate في الدم والتـي تنافس الإطراح عن طريق الكلية مما يترتب عليه إبطاء إطراح اليورات Urate وذلك بالتراكيز العالية للكحول فحسب.

التأثير على الوظيفة الجنسية Effects on sexual function. مازال تعبير وليم شاكسبير سارياً حول هذا الأثر. كتب شكسبير أن الكحول يثير الشهوة. ولكنه يضعف الأداء ويقل الأداء في الألعاب الأخرى أيضاً. يخفف تعاطي كميات كبيرة ولفترات طويلة تركيز هرمون الذكورة Testosterone في البلازما Plasma على الأقل بصورة جزئية لإزدياد الإنزيمات الكبدية التـي تستقلب التستوستيرون أي هرمون الذكورة. وقد تحدث حالات تخنث، والرجال مهددون بانكماش الأعضاء التناسلية.

مصدر الطاقة Source of Energy. ربما يستخدم الكحول كمصدر للطاقة (أكثر من كونه طعاماً) للمرضى الذين يعانون من الهزال (الموهن)، يمتص الكحول بسرعة من الجهاز الهضمي دون الحاجة لهضمه، ويوفر كل غرام منه 7 كالوري[31] أي سبع سعرات حرارية مقابل 9 للدهون و4 للنشويات والبروتين. تؤدي الجرعات الكبيرة لازدياد الدهون في الدم Hyperlipidaemia عند بعض الأشخاص.

التحمل Tolerance. يمكن اكتساب تحمل الكحول ووجهة النظر السائدة أن المفرط في الشرب يدفع مرتين ونصف ما يدفعه الشخص الذي لا يتعاطى الخمر عادة ليصل لمرحلة السُّكْر. وربما ينجم ذلك بسبب تحفيز الإنزيمات التـي تستقلب الكحول أو بسبب تكيف الجهاز العصبـي المركزي مع الكحول.

عدم التحمل Intolerance. إن الفروق في تحمُّل الكحول معروفة بين المجموعات العرقية، فالأسيويين ولا سيما اليابانيين الذين يحدث لديهم إحمرار في الوجه، ويعانون من الصداع والغثيان عند تناول كيمات من الكحول تعدُّ صغيرة بمقياس القوقازيين. إنَّ النقص الوراثي في إنزيم ألديهيد ديهيدروجينار Aldehyde Dehydrogenase الذي يبطء استقلاب مادة الأسيتالدهيد Acetaldehyde السامة، يفسر كل هذه الظواهر.

التسمم الحاد بالكحول Acute alcohol poisoning. هذه حالة معروفة جداً ولا تحتاج لوصف تفصيلي، وتشتهر التغيرات المميزة في السلوك، والنشوة، والتشويش العقلي (بما في ذلك فقد الوعي مؤقتاً)، وعدم التناسق وحتـى الغيبوبة قد تكون لأسباب أخرى مما يجعل التشخيص صعباً إذا حدث أن تناول شخص مريض أو مصاب الكحول أيضاً. ربما يسبب الكحول هبوطاً وخيماً في سكر الدم. قد يساعد قياس سكر الدم في إيضاح الموقف.

إذا كانت هنالك حاجة ماسة للتهدئة فإن جرعة منخفضة من دواء الديازيبام Diazepam تعدُّ أقل خطراً. يمكن التخلص من الكحول عن طريق الديال Dialysis ويجري هذا في الحالات الشديدة فقط.

التهاب الكبد الحاد Acute Hepatilis. يحدث مع تناول كميات كبيرة وبطريقة غير عادية في جلسة شرب وقد تكون له خطورة متناهية. يرتفع إنزيم ترانس أميناز transaminase في الدم عند تناول الكحول من قبل المعاقرين للخمور، وليس عند غيرهم. أما التقرير الذي يحكي عن حالة واحدة وأفاد بوجود طعم المسكر القوي "الجن Gin" في السائل الشوكي (C.S.F) فلم يؤكد.

---

[31] 1 كالوري (سُعْرَة) calorie – 4.2 جول joules (وحدة الطاقة والحرارة في النظام الدولي).

الاستهلاك المزمن Chronic consumption

بغية معرفة *فوائد* استهلاك الكحول المزمن، راجع فقـرة "المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات" أدناه.

الجهاز العصبـي المركزي Central nervous system

يبدو أن ظهور حالة الاعتماد Dependence على الكحول مرتبط بتغيرات في توصيل الإشارات العصبية Neurotra-nsmission في الجهاز العصبـي المركزي. أما التأثير الحاد للكحول فهو حصار مستقبلات NMDA receptors التـي يكون الناهض الطبيعي لها هو الغلوتامات Glutamate وهي ناقلة للنشاط الكهربـي المنبه في الدماغ. يزيد استهلاك الكحول بصورة مزمنة من أعداد مستقبلات (N.M.D.A) ويزيد أيضاً من قنوات الكالسيوم من نمط "L"، ويقلل في الوقت نفسه من مفعول النواقل العصبية (المثبطة) من فصيلة (GABA). إنّ الآثار الإثارية التـي تنتج قد تفسر القلق والأرق والرغبة الملحة التـي تصاحب الإقلاع عن الكحول (وقد تفسر لماذا تؤدي معاودة تناول الكحول للتفريج، إلى ديمومة الاعتماد).

سوء التغذية Malnutrition. مع معاقرة الخمر أي تناول كميات كبيرة بطريقة مستمرة. يأخذ الأشخاص كل الكالوري الذي يحتاجونه من الكحول. ولا يأكلون بكميات كافية ويعانون نقص الفيتامينات من مجموعة "B" بصفة خاصة. يُعقّد سوء التغذية الآثار الطويلة المدى الناتجة عن الكحول نفسه.

ضرر الأعضاء Organ damage. يترافق تعاطي الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة بما يلي: تشمع الكبد أو تليفه، والتدهور في وظائف الدماغ، والحالات النفسية والخَرَف المبكر، ونوبات الصرع، والاعتلال الدماغي، وفقدان الذاكرة، واعتلال الأعصاب المحيطية وبصفة منعزلة الاعتلال العضلي ويشمل اعتلال عضلة القلب، وسرطان الجهاز الهضمي والجهاز التنفسـي. يدخن الكثير من معاقري الخمور بإفراط ويؤثر هذا بدوره كثيراً على سرطان الكبد وسرطان الثدي عند النساء، ويحدث التهاب البنكرياس، واعتلال عضلة القلب، وتثبيط نخاع العظام بما في ذلك التهاب الأرومة الضخمة Megalobtas tosis، بسبب عوز الفولات Folate deficiency الناتج عن الكحول. أما نقص عوامل التخثر المرتبطة بفيتامين "K" فيسبب تقرح الكبد، والصدفية psoriasis، وتأثيرات عديدة على المنظومة الهرمونية التـي تتضمن الوطاء Hypothalamic والغدة النخامية، لذا يجب تفسير استقصاءات الهرمونات بحذر؛ يحدث تقفع "تقلص العضل الدائم" دوبوتيران Dupytren Contracture.

فرط ضغط الدم Hypertension. إن تناول الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة هو سبب هام لارتفاع ضغط الدم، ولابد من مراعاة ذلك دائماً عند تشخيص الضغط وعلاجه، قد يكون الإقلاع عن تناول الكحول كافياً لإبعاد العلاج بالأدوية أو تخفيفه. ولكن تناول الكحول في المناسبات الاجتماعية قد يرفع ضغط الدم، ويجب إعلام المصابين بفرط ضغط الدم. وعموماً يمكن القضاء على معظم الآثار المذكورة أو كلها في الأطوار الأولى إذا تم الابتعاد عن الكحول.

يمكن إيقاف المرض في الحالات المتطورة (عدا السرطان) ولكن يمكن أن يستمر المرض ويتفاقم في الحالات الوخيمة. عندما كان النبيذ يوزع بالبطاقات في باريس – فرنسا أثناء الحرب 1939 – 1945م انخفض معدل الوفيات من تشمع الكبد إلى سُدْس المعدل السابق. ولكن بعد خمس سنوات من الحرب ارتفع المعدل لمستواه السابق.

البروتينات الشحمية في الدم Blood Lipoproteins. يزيد تناول الكحول بكميات معتدلة من البروتين الشحمي العالي الكثافة (HDL–C) ويقلل من البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL–C)، وهذا قد يفسر الأثر الواقي المشاهد ضد مرض القلب الإقفاري Ischemia (انظر ادناه).

متلازمة الاعتماد على الكحول[32]

Alcohol dependence syndrome

نوقشت المظاهر العامة للاعتماد سابقاً. يتفاوت الاعتماد

---

[32] يُفَضِّل تقرير منظمة الصحة العالمية هذا المصطلح على "الكحولية (إدمان المُسكِرات) alcoholism".



الشكل 4.10: ملامح الاعتماد على الكحول

"معاقرة المسكرات" بين الذين يتعاطون الخمر في المناسبات الاجتماعية والذين يسعون أساساً للنشوة، وبين الذين يتناولون مشروباً بعد يوم عمل أو في أي يوم، وبين الأشخاص الذين يشعرون بالحاجة للكحول ولا يرغبون في تركه، وبين الشخص الذي يكون أسيراً للحاجة لتناول الكحول ولا يستطيع المقاومة ومحور حياته هو البحث عن الكحول. والعوامل الرئيسية التـي تحدد الاعتماد الجسدي هي: الجرعة وتكرار تناولها ومدة إدمان الكحول.

السحب من الكحول

WITHDRAWAL OF ALCOHOL

يسبب السحب من الكحول المفاجئ من شخص معتمد جسدياً على الكحول، كما يحدث عندما يدخل مريض أو مجروح معتمد جسدياً على الكحول إلى المستشفى، إذ يمكن أن تظهر عليه متلازمة الامتناع (هياج وقلق وزيادة في نشاط الجهاز الودي المستقل Sympathetic autonomic activity). ويظهر عليه في غضون ست ساعات إصابة ذُهانية حادة (الهذيان الارتعاشي) والنُوَب (في خلال 72 ساعة).

يجب أن يُسحب الكحول تحت الاشراف في المستشفى وأن يعطي المريض Chlordiazepoxide بالفم (10 – 50 ملغ) أربع مرات يومياً وتُنقص الجرعة بالتدريج خلال 7 – 10 أيام. أما التعرض لهذا الدواء لأكثر من هذه المدة فيجب تجنبه لما يترتـب عليه من اعتماد علـى الدواء. وربما تُعطى مُحْضِرات

المستقبلات الإدرينالية من نوع بيتا β – adrenoceptor blockery لإضعاف الأعراض المصاحبة للنشاط الودي الزائد. أما مظاهر العناية العامة مثل الاهتمام بتوازن السوائل والكهارل في الجسم فهي هامة. عادة ما يعطى المريض الفيتامينات ولاسيّما الثيامين، الذي يشيع عَوَزه عند الكحوليين وقد يعجِّل عدم ترافق محلول الغلوكوز الوريدي بالثيامين إلى حدوث اعتلال دماغي Wenickes ence-phalopathy.

معالجة الاعتماد على الكحول

Treatment of alcohol dependence

الدعم النفسي أهم من الأدوية، ومع ذلك فهي قد تساعد.

أكامبروسات Acamprosate يشبه هذا الدواء في تركيبته الكيميائية الغلوتامات Glutamate وحمض غامابوتيريك (GABA) ويبدو أنه يقلل من الأثر المهيج الذي تحدثه الحموض الأمينية مثل الغلوتامات ويعدل من نقل الإشارات عبر الأعصاب الذي تحدثه GABA. إنّ أخذ دواء أكامبروسات Acamprosate لمدة عام مصحوباً بالاستنصاح Counseling والدعم النفسي والاجتماعي يؤدي لزيادة الأيام الخالية من الكحول والفرصة للإقلاع. في النهاية قد تستمر هذه المنفعة لمدة عام بعد وقف العلاج. يمتلك الأكامبروسات تأثيرات ضائرة على الجهاز الهضمي ويسبب طفحاً.

ديسلفيرام Disulfirm (Antabuse). قد تُجرى عند مدمنـي الخمور والذين هم بصحة جيدة ولهم دافع محاولة لمنعهم عن الشرب بإحداث أثر سريع غير سار. يثبط الدي سلفيرام إنزيم ألدهيدديهدروجيناز Aldehyde Dehydro-genase مما يؤدي إلى تراكم أسيتيل ألدهيد Acetaldehyde (مُستَقْلَب سام ناتج من الكحول). إن الهدف من إعطاء الديسلفيرام أن يجد المرضى إن التجربة غير سارة مما يجعلهم يتفادون الكحول.

لابد من إعطاء الديسلفيرام بإشراف الاختصاصي فقط، ويحدث رد الفعل النموذجي بعد خمس دقائق ويكون متوسط الاختطار، ويتضمن توسعاً عاماً للأوعية الدموية مما يؤدي لانخفاض ضغط الدم، والتعرق، والضيق وضيق التنفس، والصداع، وألم الصدر، والغثيان والقيء وقد حدث ذلك حتـى باستخدام كميات قليلة من الكحول (كالتـي توجد في بعض الأدوية التـي تؤخذ بالفم وغسولات الفم). أما ردود الفعل الوخيمة فتتضمن الاختلاجات والوهط الدورانـي وقد يقوم بعضهم باستخدام جرعة تجريبية من الكحول وتحت إشراف طبـي بعد اليوم الخامس ولذا يمكن تعليم المرضى ما يتوقعونه وأيضاً يحثونهم على كره الكحول.

الحدود المأمونة للاستهلاك المزمن

SAFE LIMITS FOR CHRONIC CONSUMPTION

لا يمكن تعريف هذه الحدود بدقة. ولكن المريض وغير المريض يتوقعان بعض التوجيه، ويتمنـى الأطباء والجهات الحكومية تقديم المساعدة وقد ينصحون بطريقة معقولة بالحد المأمون أو الحد الأعلى (بحذر) (وعند عدم وجود موانع لاستعمال الكحول لشخص ما) فقد يكون هذا الحد كما لآتي: للرجال لا يتعدى 21 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 4 وحدات في أي يوم) وللنساء لا يتعدى 14 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 3 وحدات في اليوم)[33]. وأما تناول كميات أكثر من المذكورة سابقاً وبمعدل ثابت فيحمل خطورة متنامية على الصحة. وأما في مجتمعات أخرى قد يكون الحد الأعلى المسموح به أعلى أو أدنـى.

إن السكير الذي يعانـي من تليف الكبد وتشمعه عادة ما يكون قد تناول حوالي 23 وحدة (230 مل أو 184 جرام) يومياً لمدة عشر سنوات. كان الاعتقاد ومن زمن بعيد أن مجموع الاستهلاك عبر الزمن يعدُّ العامل الحاسم في حدوث تليف الكبد. وتشمعه. يصاب المفرطون في الشرب بالتشمع بمعدل 2% في العام. أما نوع الشراب (بيرة، نبيذ، روح الخمر Spirits) فليس له علاقة بالحالات الضائرة على الصحة.

تحتوي قارورة من روح الخمر (750 مل) حوالي (300 مل، 240 غرام) من الكحول (40% بالحجم). لا يستطيع الشخص العادي استقلاب أكثر من حوالي 170 غرام في

[33] تقرير من المجموعة العاملة داخل القسم، 1995، الشرب (السُكْر) المَحْسوس. قسم الصحة.

اليوم. إنّ الذين يتناولون الخمور المركزة في عطلة نهاية الأسبوع يعطون أكبادهم وقتاً لترميم التلف وهم أقل عرضة لتلف الكبد من الأشخاص الذين يتناولون الكمية نفسها كل يوم.

الحمل، الجنين والرضاعة

Pregnancy, the fetus and lactation

من غير المتوقع أن يحدث الحمل عند النساء المدمنات للكحول (اللواتـــي فقدن دورهن بسبب إصابة الكبد). يتضاعف معدل الإسقاط التلقائي miscarriage بتناول وحدة إلى وحدتين في اليوم.

ربما يصاب الجنين في بداية الحمل (بمتلازمة الجنين الكحولية Fetal alcohol syndrome. وقد تكون بسبب ناتج الاستقلاب الأسيتيل ألدهيد Acetaldehyde ولذا فإن تناول كميات كبيرة في فترة قصيرة (في حفلة صاخبة) أخطرُ من تناول الكمية الكلية نفسها موزعة على عدة أيام. إنّ أكثر فترات الحمل عرضة للتأثر هي من 4 – 10 أسابيع. ولا يمكن تحقيق الحماية بطريقة مؤكدة. أما بعد تشخيص الحمل (عادة ما يتم من 3 – 8 أسابيع) فليس هنالك أي تأكيد للحد الآمن للجنين من تناول الكحول أثناء الحمل ولكن من غير العملي ترك الأمر عند هذا الحد. والمقترح أنه إذا لم نتمكّن من تحقيق الوضع المثالي (الإقلاع الكلي) فإن على النساء الحوامل أو اللواتـــي يفكرن في الحمل أن لا يتناولن أكثر من وحدة إلى وحدتين في الأسبوع، وعليهن تجنب تناول كميات كبيرة تؤدي إلى الانسمام[34] Intoxication.

وبجانب متلازمة الجنين الكحولية ثمة تأخر في نمو الجنين بواقع 1% لكل 10 غرام من الكحول يومياً وهذا التأخر في النمو لا يمكن تعويضه لاحقاً.

متلازمة الجنين الكحولية Fetal alcohol syndrome. تتضمن الخصائص التالية: صغر حجم الدماغ Microcephaly، والتخلف العقلي مع التهيج في سن الرضاع، ونقص الوزن والطول، وضعف تنسيق الحركة، ونقص التوتر Hypotnoia، وصغر المقلتين، وقصر الشق الجفنـــي، وفقدان جسر الأنف[35] Nasal bridge.

تظهر هذه المتلازمة عند 10% من أطفال مدمنات الكحول. وأما عند النساء اللاتـــي يتناولون 10 وحدات من الكحول فقد يصل معدل الوقوع إلى 30%.

الرضاعة Lactation. قد يؤدي تناول كميات قليلة من الكحول من قبل الأم إلى تأخير تطور الجهاز الحركي Motor عند الطفل ولا يعرف بالضبط تأثير ذلك على تطور الجهاز العصبـــي.

المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات

Alcoholic drinks and mortality

يخفض تناول كميات قليلة من الكحول معدل الوفيات. ولكنّ زيادة هذه الكمية قليلاً لا يؤثر على المعدل، وأما عند تناول كميات كبيرة فإن المعدل يرتفع.

أما الفائدة من تناول كميات قليلة فترجع بصورة رئيسية لانخفاض معدل الوفاة بسبب المرض القلبـــي الوعائي الدماغي Cardio – and cerebrouasculas disease للرجال فوق 40 سنة وللنساء اللاتـــي بلغن سن الإياس والذين يتناولون وحدة إلى وحدتين من الكحول يومياً. وإن تناول أكثر من وحدتين لا يجلب أي فائدة صحية إضافية. وقد تكون آلية تخفيض معدل الوفيات بسبب الزيادة في نسبة الشحوم العالية الكثافة مقارنة بالشحوم القليلة الكثافة HDL/LDL وقد يكون أيضاً بسبب تقليل تكدّس الصفيحات الدموية.

يبدو أن التأثير راجع للكحول نفسه على نحو رئيسي ولكن قد تسهم بعض المكونات Ingredients غير الإيثانول (مضادات الأكسدة والفينولات والفلافينويدات) في ذلك (انظر ادناه).

يترافق ارتفاع ذراع الخط البيانـــي أي زيادة معدل الوفيات مع زيادة تناول كميات كبيرة من الكحول وله علاقة

[34] تقرير من المجموعة داخل القسم، 1995، الشرب (السُكْر) المحسوس. قسم الصحة.

[35] For picture see Streissguth A P et al 1985 Lancet 2:85 – 91.

بالآثار الضائرة والمعروفة عن الكحول ولكن أيضاً بسبب الالتهاب الرئوي (الذي قد يكون ناتجاً عن الآثار الثانوية) للكحول أو للإفراط في التدخين لمتناولي الكحول.

وأما القول بأن التأثير المحصّن للقلب يختلف بين أنواع الخمور فهو موضع نقاش وأما الادعاء بأن النبيذ Wine له ميزة على المشروبات الروحية Spirits فلم تؤكده الدراسات المختلفة[36]. إن الأهمية الاجتماعية للكحول مقرونة بالمشكلات العلمية الجوهرية التـي أبرزها تلك الدراسات يجعل الأمر برمته مصدر خلاف وقضية جدالية.

الكحول والأدوية الأخرى

Alcohol and other drugs

إن *كل مثبطات الجهاز العصبـي المركزي* (المنومات، والمهدئات، ومضادات الصرع، ومضادات الهستامين) قد تزيد تأثير الكحول، وقد يكون هذا مهماً وفي الجرعات العادية على قيادة السيارات. ولكن عند إعطاء منومات أو مهدئات لمرضى معروف عنهم أنهم يعاقرون الخمر، يجب إنذارهم بإيقاف تناول هذه الأدوية عندما يتناولون الكحول. وقد حدثت وفيات نتيجة لتناول الكحول والأدوية مجتمعة.

إنّ الأشخاص الذين يعتمدون على الكحول وبقية الأدوية Alcohol and ather drugs ولديهم تحمل طبيعي للكحول، فإنهم يتحملون أيضاً مثبطات الجهاز العصبـي المركزي (المخدرات الهيدروكربونية)، ولكن بالطبع فإن التآزر يحدث بين الكحول وبين هذه الأدوية، ولكن لا يوجد تحمل متصالب ومكتسب للأفيونيات.

تفاعل شبيه *بتأثير الديسلفيرام* *A disulfiram like reaction* يحدث هذا التفاعل مع بعض الأدوية مثل المترونيدازول Metroidazote، والغريزوفولفين، والسيفاماندول Cefamandole، والكلـوربروباميـد Chorpropamide، والبروكاربازين Procazbazine، (وربما) التينيدازول Tinidazole.

مضادات تخثر الدم الفموية *Oral anticoagulant* يؤثر الكحول على أداء هذه الأدوية والتحكم فيها لتأثيره الحاد على الكبد، مما يقلل الاستقلاب أو يزيده بتحفيز إنزيمي، ولا يرجح أن يسبب التناول بكميات معتدلة إزعاجاً.

مضادات الصرع *Anteipilepsy* يمكن استقلابها بسرعة بسبب تحفيز الإنزيمات مما يسهم في التأثيرات الضائرة المعروفة لهذه الأدويه على الصرع.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين *Manoamine oxidase inhibitors* (MAOIs) تحتوي بعض المشروبات الكحولية وغير الكحولية؛ التيرامين Tyramine بكميات تكفي لإحداث تغير مفاجئ وارتفاع في ضغط الدم عند الأشخاص الذين يتناولون تلك الأدوية.

الاستعمالات المختلفة للكحول Miscellaneous uses of alcohol. يرسب الكحول البروتينات ويستخدم لتقوية الجلد عند المرضى الملازمين للفراش. يقلل الاستخدام الموضعي إفراز العرق ولذا يهدئ الحكة الجلدية. ويستعمل كمطهر للجلد 70% (بالوزن) أو 76% (بالحجم) وله مفعول قوي. قد يحقن الكحول في بعض الأحيان لتخريب الأنسجة العصبية في حالات الألم الشديد. (التهاب العصب الثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia والسرطان الذي يكتنف الأعصاب).

المُسكنات النفسية أو مُحْدِثات الهَلْوَسة

Psychodysleptics or hallucinogens

تحدث هذه المواد تبدلات عقلية تشبه التبدلات التـي تلازم بعض الحالات النفسية. وتستخدم من قبل الأشخاص الراغبين في تجربة جديدة، أو الذين يحاولون الهروب من واقعهم.

كثيراً ما تختلف التجربة مع هذه الأدوية حسب توقعات المُستعمل والحالة العقلية والشخصية والبيئية المحيطة. ويمكن تحضير الأشخاص بصورة تجعلهم يحصلون على تجربة سارة بدلاً من أخرى غير سارة.

---

[36] Rimm E B et al. 1996 Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? British Medical Journal 312: 731 – 741.

التجربة مع المُسكنات النفسية

Experience with psychodysleptics

يُسرد فيما يلي وصفاً وجيزاً للتجارب مع محدث الهلوسة، **LSD** (Lysergic acid diethylamide ،Lysergide) في أشخاص طبيعيين يصلح لأن يكون نموذجاً للتجارب مع عقاري **المسكالين Mescaline والبيسلوسيبين Psilocybin**.

- قد تحدث ضبابية في الإبصار وقد تحدث هلوسة. لا تحدث هذه الآثار عند الكفيف أو الذي يضع عصابة على عينيه. تبدو الأجسام مشوهة وتبدو الأشياء العادية مثل إشارة على الحائط وقد تغير شكلها وتكتسب أهمية خاصة.
- تزداد حدة السمع ولكن الهلوسة تصبح نادرة. أما الأشخاص الذين لا يهتمون بالموسيقى فقد يتحولون فجأة للإعجاب بها.
- قد يبدو الطعام رديئاً وكأنه رمل في الفم.
- قد تصبح الأطراف في وضع غير مريح.
- قد يظهر الوقت وكأنه قد توقف أو يمر ببطء ولكن عادة ما يبدو سريعاً وكأن آلاف السنين تمر فجأة.
- قد يشعر الشخص بالارتياح والسعادة المفرطة أو قد يصاب بالرعب أو الإحباط.
- قد يحدث الشعور بتغير الشخصية وحالات الأحلام.

تستمر هذه التجربة لساعات قليلة بحسب الجرعة وتحدث بعدها فترات من العودة للحالة الطبيعية التي تزداد باضطراد.

تتضمن الأعراض الجسدية الغثيان، والدوار، والخدر، والتنميل، والوهن، والنعاس أو الخمول، والارتجاف، وتوسع حدقة العين، وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية، وتتفاوت الآثار على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي، وربما تعكس حالة القلق المتذبذب.

ثمّة حالات كثيرة من الوصف الحسي المثير للتجربة مع أدوية الهلوسة لأن لها رواجاً وسط المفكرين إذ بدأ ألدوس هكسلي[37] Aldous Huxcly في نشر تلك التجارب وحالات الوصف المملة للكثيرين عدا مؤلفها وأولئك الذين يفعلون الشيء نفسه. ليس لهذه الحالات أي قيمة دوائية، وتعكس تركيز المؤلف على ذاته أكثر من علم الأدوية، وينطبق الشيء نفسه على ما ينشر من روايات حول الإدمان وكيف تكون عندما تصبح مدمناً.

[37] Huxley A 1964 The doors of perception. Chatto and Windus, London.

المواد الفردية Individual substances

اللیزیرجید LYSERGIDE (L.S.D)

يحتوي حمض الليزرجيك على النواة الموجودة في قلوانيات الأرغوت Ergot alkaloids. اكتشفت مادة L.S.D في عام 1943م عن طريق باحث سويسري يبحث عن مواد مقوية ومنشطة في مشتقات قلوانيات الأرغوت. تشبه مادة L.S.D النيكيتاميد Nikethamide. شعر عند تناوله لهذه المادة بأطوار غريبة وهلوسة مما دفع الباحث لأخذ جرعة ليكشف الفاعلية غير العادية لهذا العقار. الجرعة الفموية الفاعلة هي 30 مكروغرام. العمر النصفي هو 3 ساعات (انظر وصف التجربة اعلاه) والآلية التي يعمل بها L.S.D معقدة وتتضمن الأثر الناهض على مستقبلات خماسي الهيدروكسي تربتامين 5 - HT في الجهاز العصبي المركزي.

يحدث تسرع المقاومة Tachyphylaxis (التحمل الحاد) تجاه L.S.D. ربما يحدث الاعتماد النفسي، أما الاعتماد البدني فلا يحدث.

تتضمن الآثار الضائرة الوخيمة التفاعلات النفسية (يمكن أن تتأخر في بدايتها) مع الانتحار.

أما آثار L.S.D في الحيوانات فغريبة ولافتة للنظر، فسمكة الشمس تصبح عدوانية، أما السمكة السيامية Siamece المقاتلة فتطفو رافعة أنفها وذيلها إلى أسفل. أما الماعز فيسير بطريقة غير معتادة وبنمط متكرر ومتواصل. أما الفيل فيظهر شكلاً عارضاً من السلوك الجنسي أو الجانح.

المسكالين Mescaline هو قلواني من نبتة الصبّار المكسيكي Peyote cactus (مشتق من الكلمة الهندية Peyotl وتعني الرسول المقدس)، يقطع رأس النبتة ويجفّف ويستخدم شكل برعم الصبار في الحفلات الدينية. لا يحدث المسكالين

اعتماداً خطيراً والعقار ليست له أهمية كبيرة عدا لبعض أعضاء الجمعيات الموجودة في أمريكا الشمالية والوسطى وللأطباء النفسيين ومتخصصي الكيمياء الحيوية الراغبين في التعرف على الآلية التـــي تسبب الحالات النفسية Psychotic states.

التينامفيتامين Tenamfetamine (**الوَجد، MDMA: ميثيلين ديوكسي ميثيل أمفيتامين methylendioxymet-amphetamin**) تشبه هذه المادة مادة المسكالين Mescaline في التركيب الكيميائي وأيضاً مادة الأمفيتامين Amphetamine. سجل هذا الدواء في البداية كبراءة اختراع لتقليل الشهية في عام 1914م. واكتسب حديثاً شهرة كبيرة كعقار للرقص في حفلات الهنديان Rave، إذ يعدُّ ضرورياً لمواكبة الإيقاع الموسيقي، ويبدو بشكل الأقراص أو المحافظ Capsules، وله أسماء مشهورة ومنها الحمامة البيضاء، البيرغر الأبيض، الأحمر والأسود ودِنِس Denis. ينبه التينامفيتامين المستقبلات الأدرينالية بيتا المحيطية والمركزية ولذا فالآثار الفارماكولوجية خليط من الإجهاد الجسدي وفقد السوائل والشعور بالحرارة. قد يحدث عند الأفراد المستعدين (الذين يعانون من ضعف في المُسْتَقْلَبات التـــي تعرض CYP 450 2D6 العديدة الأشكال) رد فعل وخيم ذاتـــي التحساس Idiosyncratic، وقد يكون خطيراً وقاتلاً مع ارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة، وتشنجات وتخثر منتشر داخل الأوعية الدموية وانحلال الربيدات rbabdomyolysis والفشل الحاد في وظائف الكبد والكليتين، يتضمن العلاج: الفحم المنشط، والديازيبام Diazepam لعلاج التشنجات، ومحصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا Atenolol لعلاج تسرع القلب (الخفقان) ولحصار ألفا يستعمل الفنتولامين Phentolamine لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ويستعمل دانترولين Dantrolene لعلاج ارتفاع درجة الحرارة الشرجية لأكثر من 39 درجة مئوية.

في حالات الاستخدام المزمن فإن التصوير المقطعي بالإصدار البوريتزونـــي PET يوضح اختلالاً وظيفياً في العصبونات neurodegenerative مما ينذر بخطر تغييرات تنكسية Degenerative تصاحب الاستخدام المزمن لهذا العقار.

فنسيكلودين Phencyclodine يعرف هذا العقار بغبار الملائكة Angel dust، اكتشف في أثناء البحث عن مخدر (بنج) وريدي. يشبه هذا العقار البيثيدين Pethidine من حيث التركيب الكيميائي. يحدث تسكيناً دون فقدان الوعي ولكن مع فقدان الذاكرة في الإنسان (التخدير التفارقي Dissociative anesthesia). ثمة مضاعفات أمام مساق هذا العقار بعد العملية إذ يظهر الاضطراب النفسي. ولقد قلَّ اهتمام أطباء التخدير به فيما استمر اهتمام الأطباء النفسانيين، وبدأ استخدام العقار في التجارب العلاجية، ومن تلك التجارب اكتشف المخدر الكيتامين Ketamine، ويمكن أن تحدث الجرعة المفرطة هياجاً، وضيقاً تنفسياً، وهلوسةً، وذهاناً Psychosis ويمكن أن يحدث في الحالات الخطرة نوبات الصرع، والسبات (غيبوبة)، والارتفاع الشديد في درجة الحرارة، وتصلب العضلات وانحلال الربيدات rhobdo-myolysis.

سايلوسبين Psilocybin يشتق هذا العقار من فطر سايلوسيب Psiclocybe (الفطر السحري Magic Mushroom) الذي ينمو في كثير من البلدان. لهذا العقار علاقة بعقار L.S.D.

الحشيش CANNABIS

نحصل على الحشيش من نبتة cannabis sativa السنوية وله أنواع مختلفة هي *cannabis indica*، *cannabis americana*. يطلق على المستحضرات التـــي تُدَخَّن اسم مارجوانا marijuana (العشب، بوت Pot وغير ذلك) وتتكون من الأوراق والأزهار المسحوقة. هنالك أسماء محلية ومنها: غانجا (الهند ودول البحر الكاريـــي)، الكيف (المغرب)، داقا (أفريقيا). تعرف العصارة التـــي يُحصل عليها من النبتة باسم الحشيش (حاش). يستخدم اسم كنابيس cannabis ليشمل كل التركيبات المذكورة أعلاه. لما كانت معظم التركيبات غير قانونية فليس مستغرباً أن تكون غير نقية ومتغيرة الفاعلية. تنمو النبتة برياً في أمريكا[38] وأفريقيا وآسيا ويمكن زراعتها

[38] يُقال أن أشيَع طَلْع pollen موجود في هواء سان فرانسيسكو، وكاليفورنيا

بنجاح في المناطق الدافئة في جنوب بريطانيا.

الحرائك الدوائية Phasmacokinetics

أن أهم ما في مجموعة المركبات الكيميائية التـــي يحتويها الراتين Resin الكانابينويدات cannabinoids الزيتية، بما في ذلك تيتراهيدروكانابينول (THC) Tetrahydrocannabinol، وهو المسؤول عن التأثير النفسي. تتفاوت عينات الراتين في محتوياتها من الكانابينويدات ونسب تلك المحتويات حسب مصدر النبتة؛ كلما تتقدم في العمر عيِّنة الراتين، فإن محتواها من THC ينحدر. ويتفاوت محتوى العينة من (THC) من صفر إلى 8%.

أما دخان سيجارة الحشيش (تعتمد طريقة الاستعمال على أخذ نفس عميق وإمساكه لإعطاء الفرصة لامتصاص أكبر كمية) فيوصل 25 - 50% من محتوى (THC) للجهاز التنفسي.

العمر النصفي لمركب (THC) هو 4 أيام، وتتحور الكانابينويدات الأخرى داخل الجسم مما ينتج عنها عدة مُستَقْبلات والعديد منها له تأثير نفسي. تذوب هذه المركبات في الشحم بسرعة وتخزَّن في شحوم الجسم وتنطلق منها ببطء[39]. تتثبط الإنزيمات الكبدية التـــي تقوم باستقلاب هذه المركبات بصورة حادة ولكن يمكن تحريضها بالاستخدام المزمن لتركيبات غير نقية.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

إن اكتشاف مُستَقْبِلات الكانابينويدات CB_1 (يعبر عنها من قِبَل العصبونات في الجهاز العصبـــي المركزي والمحيطي) ومستقبلات CB_2 (ويعبر عنها من قبل خلايا المناعة) ووجود ناهضات داخلية المنشأ endogenous agonists يفسح الطريق لاستعراف الآليات التـــي يعمل بها (THC) مع أنها لم تُفهم بعد.

هو طلع نبات الحشيش cannabis، المُستنبَت على نحو مخالف للقانون.

[39] تبقى الكانابينويدات cannabinoids قابلة للكشف في البول لمدة وسطيُّها 4 أسابيع عندما ينقطع مستخدمها المُزمن عن تعاطيها، وقد تطول 11 أسبوعاً قبل الحصول على 10 اختبارات يومية متتالية سلبية (Ellis GM et al 1986 Clinical Pharmacology and Therapeutics 38: 572).

التفاعلات النفسية مختلفة، وتتأثر بسلوك المجموعة، وتبدأ في خلال دقائق من الشروع في التدخين وتستمر حوالي 2 - 3 ساعات. يحدث الشمق Euphoria (الشعور بالنشاط والخفة) عموماً، ولكن ليس باضطراد مع القهقهة أو الضحك والتـــي تبدو للمراقب وكأنها بدون هدف. تصبح الحواس أكثر حيوية ولاسيما حاسة النظر visual. ويمكن أن يزيد التباين وشدة الألوان دون حدوث تغير في حدة النظر. يتشوه حجم الأشياء والمسافة. وبعدها يختفي الإحساس بالزمن مما يودي للإحساس المزعج بانعدام الزمن. أما الذاكرة القريبة والتركيز الانتقائي فيصبحان ضيقين. تنسى بداية الجملة قبل إكمالها ويصبح الشخص قابلاً للإيحاء ويسهل صرفه أو إلهاؤه.

أما الاختبارات النفسية: أي الحساب العقلي، وإبدال الأرقام بالعلامات واختبارات المتابعة كلها فتظهر ضعف هذه المهارات وقد تترافق بالشعور بالبصيرة العميقة والحقيقة. قد يستمر الخلل في الذاكرة لأسابيع بعد الإقلاع عن تناول العقار.

يصبح التركيز غير فاعل بمجرد ضعف الذاكرة، لأن الأشكال الحالية للانتباه لا يتم تذكرها. مع هذه الحالة يقل الإحساس بالخطورة أو العواقب.

إن المدهش واللافت للانتباه في هذه الظاهرة، أنها تكون كموجات متقطعة تؤثر في المزاج وفي الانطباع النظري، والإحساس بالزمن والإحساس بالأبعاد وبوظائف أخرى.

إن الآثار المرغوبة للكنابينويدات، كغيرها من مُحْدِثات الهلوسة، لا تعتمد على توقعات المستخدم والجرعة فقط ولكن تعتمد أيضاً على الوسط الاجتماعي والشخصية وقد تحدث للفرد تجارب عبقرية أو إلهامية. مثال ذلك حشيشة فودج[40] Haschich Fudge.

"ما يمكن أن ينـــزعه أي أحد في يوم مطير. هذا هو طعام الجنة الشمق "النشاط والخفة" وعواصف متألقة من الضحك وأحلام اليقظة الشاطحة وامتداد شخصية الفرد في عدة

[40] من كتاب الطهي (الطبخ) لمؤلفه Alice B Toklas Michael Joseph, 1954، لندن. كان المؤلف رفيقاً إلى Gertrude ("الوَرد هو الورد هو الوَرد") Stein (1874 – 1946).

اتجاهات في وقت واحد – هذه جميعها متوقعة برضى تام. إنَّ أي شيء قامت به القديسة تريزا[41] تقريباً يمكن أن تقوم به بصورة أفضل".

ولكن هذا لا يمكن التعويل عليه.

قد تكون الآثار مزعجة لاسيما عند الأشخاص الذين ليس لهم خبرة وخصوصاً الشعور بانعدام الزمن وفقدان التحكم في العمليات الذهنية. قد يصل الشعور بعدم الارتياح في بعض الأوقات إلى حالة كرب واضطراب شديد مع استرجاع الهلوسات التـــي مرت به مسبقاً، ومثال ذلك LSD. هناك أيضاً ولاسيما في حالة المستخدم بصورة متكررة، نـــزعة للتفكير الزورانـــي paranoid (جنون العظمة أو الارتياب). يؤدي الاستعمال العالي أو المتكرر لحالة ذُهانية، ويمكن لهذه الحالة أن تزول سريعاً عند استخدام الحشيش لفترات وجيزة ولكن بصورة بطيئة في حالة الاستخدام الكثير. توحي البيِّنات إلى أن الاستعمال المزمن قد يُوَرِّث الفُصام عند الأفراد المستعدين.

ينتهي تأثير الجرعة الحادة بنعاس ونوم. ويزعم أن الوفاة لم تحدث.

التحمل Tolerance، يحدث التحمل مع الاستخدام الكثير المستمر مع ظهور مُتلازِمة السَّحب (الاكتئاب والقلق واضطراب النوم والرجفان وأعراض أخرى). يجد العديد من مستخدمي الحشيش صعوبة في الإقلاع عنه. وفي دراسات على القرود التـــي تتناول الحشيش بنفسها وجد أن الاستخدام العفوي أو التلقائي لا يحدث، ولكن بمجرد استعمال الدواء يظهر على القرود سلوك البحث عن الحشيش، يوجد أشخاص يتحمّلون عقار LSD أو الأفيونيات نتيجة للاستخدام المتكرر بطريقة طبيعية مع الحشيش ولكن يبدو أن هنالك تحمل مشترك بين الكانابينويدات والكحول.

متلازمة انعدام الدافع Amotivational syndrome. يدل هذا المصطلح على حالة غير واضحة تماماً، وتتراوح ما بين الشعور بعدم الارتياح والإحساس بكون الشخص غير فاعل وحتـــى الوسن (النعاس) الشديد مع السلبية في المجتمع والتدهور. ويصعب الحكم عما إذا كانت الخلال traits الفردية والرفض العقلانـــي للحضارة التكنولوجية لها علاقة بالموضوع. وفوق ذلك فإن إمكانية انعكاس الحالة وعلاقتها مع استخدام الكنابينويدات والتعرف عليها من قبل مستخدمي الحشيش يحتم تذكرها.

الكنابينويدات والمهمات الحاذقة Cannabinoidis and skilled tasks، مثال ذلك قيادة السيارة. يتدهور الأداء العام بشقيه الحركي والنفسي عند الشخص الساذج بصورة أكبر من الذي له خبرة. قد تكون الآثار شبيهة لما يحدث في حالة الكحول، ولكن التجارب التـــي لا يعلم الأشخاص أنهم يخضعون لها (ولذلك لا يقومون بالتعويض فيها طواعية) يكون القيام بها صعباً كما في حالة الكحول. يدعي بعض العلماء أن الآثار طفيفة ولكن وُضعت النظرة هذه في الإطار التالي من أحد المعلقين[42]: كيف يشعر هؤلاء العلماء إذا أُخبروا أن قائد الطائرة التـــي ستنقلهم لمؤتمر علماء النفس قد تناول سيجارة القنب الهندي (الحشيش) أو سيجارتين قبل إدارة المحركات.

الآثار الأخرى Other effects يُحدث الحشيش عند تناوله عن طريق التدخين أو بالفم احمراراً في مقلة العين (السبب الرئيسي هو توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم مع الجرعات الكبيرة)، يُحدِث الحشيش أيضاً الاضطراب في المشي (ولاسيما الحركات الدقيقة). كما يُحدث سعال المدخنين المعتاد وينقل للمدخن كمية من القطران أكثر مما ينقل من سيجارة التبغ وفي التجارب على الحيوانات فإن قطران الحشيش له قدرة قطران التبغ نفسها. عادة ما تزداد الشهية للأكل.

تحدث الكانابينويدات تشوهات خلقية في الحيوانات ولكن لم يبرهن على هذا الأثر في الإنسان مع وجود ضعف في نمو الجنين مع الاستخدام المتكرر.

الدور العلاجي A therapeutic Role اقترح استخدام

---

[41] لوحظَت قدرة القدّيسة تيريزا St Teresa of Avila (82 – 1515) في المُعَوّمَة levitation [حوض لمرضى الحروق لتعويمهم وتقليل الضغط على المناطق المحروقة في أجسامهم].

[42] الدكتور Dr G Milner.

الحشيش لعلاج العديد من الحالات التـي تتضمّن الألم المزمن والصداع النصفي (الشقيقة) والتوتر التشنجي في التصلب المتعدد أو في إصابة النخاع الشوكي وعدم انتظام الحركات وزيادة الشهية للأكل للمصابين بمتلازمة عوَز المناعة المكتسب (إيدز) وأيضاً لعلاج الغثيان والقيء. خلصت إحدى الدراسات التـي أجريت في السبعينيات[43] من القرن الماضي إلى أن الكنابينويدات ليست أكثر فاعلية من الكودين في علاج الألم الحاد أو المزمن. وخلصت دراسة أخرى أجريت في السبعينيات (1970s) أن الكانابينويدات تحمي من الغثيان والقيء المحرضين بالمعالجة الكيميائية، لكن هذه الدراسة كانت قبل طرح مناهضات مُستقبلات السيروتونين (وهذه لها فاعلية عالية)[44]. وتجري الآن تجارب سريرية ستوضح القيمة العلاجية لكل أنواع الكانابينويدات وآثارها الضائرة ومقارنتها بالأدوية الأخرى وبالمعالجات من دون أدوية.

تدبير التفاعلات الضائرة
MANAGEMENT OF ADVERSE REACTIONS

يمكن تدبير النوائب (episodes) الخفيفة وحتـى الخطرة (الرحلات السيئة) بإعادة الثقة بما في ذلك "تهدئة المريض بالكلام" وبالملامسة (الإمساك بيده) (حالة LSD والميسكالين). والهدف مساعدة المرضى لربط تجاربهم بالواقع وتقدير أن التجربة النفسية قد أحدثها الدواء وسوف تخف. ولأن الذاكرة القريبة متعطلة فقد يستغرق العلاج وقتاً طويلاً، لأن المعالجين لا يمكن أن يتغيبوا خوفاً من الانتكاسة، ولكن مع دواء فنسيكلدين Phencyclidine قد يأتـي هذا التدخل بنتيجة عكسية (تنبيه مفرط). ولذا يفضل إعطاء الديازيبام Diazepam أو الهالوبيريدول Haloperidol لتهدئة كل الأشخاص القلقين أو المهتاجين. يمكن بالتهدئة إعادة الوضع النفسي قبل المرض وبسرعة.

"أما الرحلة السيئة" للمريض فتكون بسبب تناول المريض لجرعة كبيرة من مضادات المسكارين الطبيعية أو المُخلّقة ويفضّل الديازيبام بصفة خاصة أو أي مضاد للذُهان ليس له إلا تأثير ضئيل مضاد للمسكارين، مثلاً، هالوبيريدول Haloperidol. إن جرعة من مضاد للكولين إستراز Amticholinesterase لها القدرة على دخول الجهاز العصبـي المركزي (فيزوستيغمين أو تاكرين tacrine، Physostigmine) يكون مفيداً في حالة التفاعل الوخيم لمضادات المسكارين.

المنبهات Stimulants

الكوكايين COCAINE

إن استعمال الكوكايين منتشر وهو ممارسة قديمة وسط المزارعين في أمريكا الجنوبية، إذ يمضغون أوراق النبتة مع الجير لتحرير القلوانـي (كوكايين). ويدَّعى بأنه يزيل الإرهاق والجوع الناشئ عن مرض المرتفعات في الانديز الذي يظهر على السكان المحليين حتـى عند سفرهم بالسيارة أو أي وسيلة مواصلات أخرى سريعة، وأيضاً للحصول على حالة نفسية سارة من الانقلاب أو الانكفاء الداخلي.

يقال بأن مضغ أوراق نبات الكوكا يحدث قوة تحمل لافتة للنظر ولكن ليس هنالك ما يدعم هذا القول من ناحية علمية. بيّنت لجنة تقصي الحقائق التابعة للأمم المتحدة بوجود اعتماد dependence نفسي ولا يوجد أي اعتماد بدنـي. وبيّنت كذلك أن استخدام هذه الأوراق أدى إلى الإعياء وليس العكس، ودعم الحظر التدريجي لمصلحة المجموعات السكانية ذات العلاقة. ولكن ما كان (أو ما زال حتـى الآن) ظاهرة مقبولة للمجتمعات القديمة المستقرة تحول الآن إلى عمل إجرامي كبير، ليس لمضغ الأوراق ولكن للتصنيع والتصدير للكوكايين النقي لإمداد المجتمعات غير السعيدة، والغنيّة، إذ يشكّل استخدامه مشكلة اجتماعية تصعب السيطرة عليها من قبل هذه المجتمعات المتقدمة اقتصادياً، ولا تستطيع كذلك التحكم في طلبه واستيراده، وتنشد القضاء على الكوكايين في مصدره، أي في مجتمعات المزارعين الذين

---

43 Campbell FA et al 2001 Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A quantitative systematic review. British Medical Journal 323: 13 – 16.

44 Tramer MR et al 2001 Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting quantitative systematic review British Medical Journal 323: 16 – 20.

يعتمدون عليه في تدبير معيشتهم. وعندما قضي على مزارع الكوكا أصاب السكان المحليين الحرمان الاقتصادي، وخسروا استعماله التقليدي الذي كان يواسي حرمانهم.

يستخدم الكوكايين (يعرف بالثلج) كسعوط snuff (snorting) أو يبلع أو يدخن أو يُعطى بالوريد. يُتناول للحصول آنياً على الشمق (الخفة والنشاط) القوي والذي يعقبه عادة وفي دقائق عدم ارتياح. وهذا يؤدي لاستخدام متكرر (كل 10 – 45 دقيقة) في "الجولات runs" التـي عادة ما تستمر لمدة 12 ساعة. يعقب انتهاء الجولة الصدمة، وعدم الارتياح والهياج، والنعاس الذي لا يقاوم، ويؤدي للنوم لساعات أو أيام. وبعد الصدمة قد يحدث الاكتئاب وتقل المقدرة على تجربة السرور (عدم الانشراح أو فقد اللذة anhedonia) أياماً إلى أسابيع.

إنّ الاعتماد النفسي مع النـزعة القوية للبحث عن العقار يكون مميزاً للحالة حتـى مع الاستخدام لفترة وجيزة أما الاعتماد البدنـي فقليل أو معدوم. يحدث تسرع المقاومة Tachyphylaxis والتحمل الحاد.

ثمّة تشابه في الآثار النفسية بين الكوكايين والأمفيتامين (الشمق والإثارة) لكن ضعيفة، وهي تحدث بسبب حصار قبط الدوبامين Dopamine في مشابك synapses الجهاز العصبـي المركزي مما يؤدي لزيادة تركيزه في المستقبلات وإحداث الشعور المميز (بالعلو).

يؤدي الاستخدام عبر الأنف لانقباض أوعية الأغشية المخاطية وفقدان حاسة الشم ويؤدي في النهاية إلى نخر الأنسجة وثقب جدار الأنف.

يحول التدخين هيدروكلوريد الكوكايين غير الطيار إلى المادة الطيارة القاعدية الحرة أو ما يعرف "بالفرقعة Crack" (باستخلاص HCL بالقلوي)؛ يتم تبخيره بالحرارة للاستخدام (يؤدي للفرقعة) في غليون مخصوص من الزجاج أو يمكن خلطه مع التبغ في السيجارة. يسمح الاستنشاق مع حبس التنفس بامتصاصه في الرئتين وبسرعة تماثل الحقن الوريدي. ويؤدي لشمق عارم ويصبح الفم والبلعوم مخدرين.

يعطي الاستخدام بالوريد التأثير السريع المتوقع (الخبطة Kick، الومضة Flash، الهجمة Rush). قد يخلط الكوكايين مع الهيروين (الكرة السريعة).

يُستَقْلَب الكوكايين عن طريق إنزيم الاستراز esterases في البلازما والعمر النصفي للكوكايين هو 50 دقيقة.

الجرعة الزائدة Overdose. إنّ تناول مثل هذه الجرعة شائع بين المستخدمين (يذكر حوالي 22% من المستخدمين بشدة أنهم فقدوا الوعي. أما الشمق والإثارة المرغوبتان فتتحولان إلى خوف حاد مع ظهور أعراض ذُهانية هي: اختلاجات، وارتفاع ضغط الدم، والنـزيف، وتسارع ضربات القلب (خفقان)، وعدم انتظام ضربات القلب، والارتفاع الشديد في درجات الحرارة، وانقباض أوعية القلب الدموية (يظهر وكأنه متلازمة القلب الحادة مع الألم بالصدر واحتشاء عضلة القلب). قد تحدث هذه الأعراض مع فقدان حاد في وظيفة البطين الأيسر. يجري العلاج حسب الأعراض (مع معرفة آلية العمل): يعطى الهالوبيريدول (وليس الكلوبرومازين) لعلاج الاضطراب النفسي، والديازيبام للتشجنات، وموسع الأوعية الدموية مثال محصرات قناة الكالسيوم لعلاج ارتفاع ضغط الدم. وثلاثي نترات الغليسرين لعلاج إقفار عضلة القلب Ischaemia، (ولكن ليس محصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا) والتـي تزيد من خطورة انقباض الأوعية الدموية التاجية للقلب والتـي يحدثها الكوكايين.

يعيق استخدام الأم للكوكايين نمو الجنين ولكن التشوهات الخلقية غير مؤكدة.

الأمفيتامينات AMFETAMINES

الأمفيتامين كان له مستعملين متعددين. أما الآن فقد أُهمل استعماله للاكتئاب أو لتقليل الشهية، وإن استعماله في الرياضة يُعد مُعاقرة (سوء استعمال abuse) للرياضيين. ثمّة اهتمام وقلق من استعمال الأمفيتامينات بطريقة غير مشروعة وهذا الاستعمال واسع جداً.

آلية الفعل Mode of action. يعمل الأمفيتامين على تحرير الأدرينالين (نورإبينيفرين) المخزون في نهايات الأعصاب في الجهاز العصبـي المركزي والمحيطي. وكما في كل الأدوية

التي تعمل على الجهاز العصبي المركزي فإن الآثار النفسية تختلف باختلاف المزاج والشخصية والبيئة المحيطة وكذلك الجرعة.

يشعر الأشخاص بالشمق ويتأخر الشعور بالإعياء. مع أن الأداء البدني والذهني قد يتحسن ولكن هذا لا يعتمد عليه، يشعر الأشخاص بثقة ويظهرون مزيداً من المبادرة ويبدون أكثر قناعة بأداء أكثر سرعة ولكنه متدنٍ في دقته. وبالمقابل قد يكون هنالك قلق وشعور بالعصبية والتوتر البدني ولاسيمّا بالجرعات الكبيرة، ويصاب الأشخاص بالرُعاش والارتباك، ويشعرون بالدوار. ويبدو الوقت وكأنه يمر بسرعة. يحدث الأثر المحاكي للودي Sympathominetic على القلب الخفقان وقد يزيد عدم الارتياح والشعور بالخطر. يزيد الأمفيتامين من استهلاك الأوكسجين المحيطي، مع تقبض الأوعية وزيادة الضجر والتململ ويؤدي لارتفاع درجة الحرارة في حالة الجرعة الزائدة، ولاسيما إذا قام الشخص بأي تمرين جسماني (بَدَني).

الاعتماد Dependence. يحدث الاعتماد للأمفيتامين ومثيلاته من محاكيات الودي Sympathominetic، وهو أساساً اعتماد نفسي ولكن هنالك متلازمة امتناع، مما يوحي بوجود اعتماد وتحمل بدني.

يحدث الاعتماد الخفيف للأمفيتامين الموصوف طبياً عموماً عند الأشخاص ذوي الشخصية المزعزعة، والمصابين بالاكتئاب أو الإعياء، والنساء المتوحدات. ولقد اتجه المراهقون في الستينيات (1960s) من القرن الماضي إلى الاستخدامات العارضة ليظلوا مستيقظين للبقاء في حالة الهزل والمزاح ثم للمساعدة في التغلب على التحديات التي تكون عادة في ذلك الطور من الحياة، وللأسف فإن الأدوية توفر حلاً مؤقتاً لتفادي تلك التحديات أو تأخيرها، وتؤخر أكثر مما تساعد في التقدم نحو النضوج.

بالإضافة للاستعمال الفموي، فإن الإعطاء بالوريد مستخدم (مع الإحساس الممتع "الوَمْضَة flash" كما يحدث مع الأفيونيات). يؤدي الاعتماد الوخيم إلى تغيرات في السلوك وهلوسات وحتى الذُهان ويمكن علاجه بالهالوبيريدول Haloperidol. يتصاحب الامتناع بنعاس ونوم ورغبة في الأكل ويترافق في بعض الأحيان مع اكتئاب شديد مما يؤدي لرغبة جانحة لمعاودة استخدام العقار.

الحرائك الدوائية Phasmacokinetics. العمر النصفي للأمفيتامين 12 ساعة، ويمتص سريعاً بكل الطرق المعتادة، ويطرح دون تغيير عبر البول. يعتمد الافراغ البولي على (الباهاء PH؛ لما كان مادة قاعدية، فيكون الإطراح أكبر في البول الحمضي.

التأثرات Interactions هي حسب التوقع من آلية عمل الأمفيتامين ومثال ذلك: معاكسة خافضات الضغط؛ ارتفاع الضغط الوخيم مع مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين MOAI ومُحصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا.

التسمم الحاد Acute poisoning يتظاهر التسمم كاستثارة وكآثار محاكية للودي؛ قد تحدث التشنجات، وتظهر في حالة الاستخدام المفرط الحاد أو المزمن على الشخص حالة تشبه الفُصام المصحوب بالنشاط الزائد مع الارتياب والهلوسة. يحدث ارتفاع درجة الحرارة مع عدم انتظام ضربات القلب وينتهي بالفشل القلبي الوعائي والوفاة. يجري العلاج بالكلوربرومازين ومضاد ارتفاع ضغط الدم، مثلاً لابيتالول Labetalol عند الحاجة؛ تعطي هذه الأدوية التسكين وتحصر مستقبلات الأدرينالين ألفا وبيتا (ليس بيتا فقط) وبذلك لا يحتاج الشخص لتسريع الإطراح إلى محمّضات البول.

الجرعة المُفرطة المزمنة Chronic Overdose قد تحدث حالة نفسية تحاكي الفُصام، قد يحدث التهاب الأوعية الدموية في الدماغ والكلية وقد يكون ذلك بسبب إفراز الأمينات المقبضة للأوعية من الصفيحات الدموية أو نهايات الأعصاب، قد يحدث ارتفاع وخيم في ضغط الدم نتيجة لالتهاب الأوعية الدموية للكلية.

تتضمن الأدوية التي لها بنية كيمائية قريبة من الأمفيتامين الديكسا أمفيتامين الذي يستعمل لعلاج النوم الذي لا يقاوم وفي علاج نقص الانتباه المتصاحب مع فرط النشاط Attention Deficit Hyperactivity (ADHD)

Disorder (انظر الفصل 19)، ميثيل فنيدات Methyl-phenidate الذي يستعمل لعلاج ADHD، التينا أمفيتامين tenamfetamine، فنتيرمين phentermine وثنائي إثيل بروبيون diethylpropion، والبيمولين pemoline.

مثيل زانثين (زانثينات)
METHYLXANTHINES (XANTHINES)

الزانثينات الثلاثة الموجودة في النباتات الكافيين، الثيوفيلين والثيوبرومين، وآثارها النوعية متشابهة ولكنها تختلف في الفاعلية.

- الشاي يحتوي الكافيين والثيوفيلين.
- القهوة تحتوي الكافيين.
- الكاكاو والشوكولاته تحتويان الكافيين والثيوبروفين.
- جوز الكولا cola nut (مشروبات الكولا) يحتوي على الكافيين.

الثيوبرومين ضعيف وليست له أي أهمية طبية.

آلية الفعل Mode of Action الكافيين والثيوفيلين لهما أفعال معقدة ولم تتوضح بطريقة قاطعة، التـي تتضمن تثبيط تأثيرات إنزيم فوسفوديستراز Phosphodiestrase. (الإنزيم الذي يكسر أحادي فسفات الادينوزين الحلقي AMP، انظر آنفاً) على توزيع الكالسيوم داخل الخلايا وعلى الوظيفة أدرينالية الفعل. عند استعمال الثيوفيلين (في شكل أمينوفيلين) جنباً إلى جنب مع السالبوتامول لعلاج الربو فإن تأثيره يضيف مزايا للقصبة الهوائية ولكن يزداد الخطر على القلب.

الحرائك الدوائية Phasmacokinetics يختلف امتصاص الزانثينات بعد أخذها بالفم أو عن طريق المستقيم باختلاف نوع المستحضر المستعمل. وهو زائد عادة (>95%). يتفاوت استقلاب الكافيين بين الأفراد كثيراً (t1/2 2 – 12h). تُستقلب الزانثينات (أكثر من 90%) عن طريق إنزيمات الأوكسيداز ولها وظائف مختلطة، وعن طريق أكسداز الزانثين. (راجع الربو للمزيد من التفاصيل عن الثيوفيللين).

الأفعال على الإنجاز الذهنـي Actions on Mental Performance. الكافيين أكثر فاعلية من الثيوفيلين، لكن يرفع كلاهما النشاط العقلي حيثما يكون أدنـى من الطبيعي. ولكنهما لا يرفعانه فوق المعدل الطبيعي؛ تكون الفكرة أكثر سرعة ويزول التعب أو يتأخر ظهوره. تتفاوت الآثار على الأداء العقلي والبدنـي وفقاً للحالة العقلية والشخصية للفرد. يتقلص زمن رد الفعل، قد يسوء الأداء المتدنـي أكثر بسبب القلق الزائد. يمكن أن يحسن الكافيين أيضاً الأداء البدنـي في الأعمال التـي تحتاج لجهود بدنـي أكثر من مهارة (ألعاب القوى)، وكذلك في الأعمال التـي تحتاج لمهارة أكثر من مجهود بدنـي (مراقبة الأدوات واتخاذ تدابير تصحيحية في جهاز تعديل مسار الطائرة). ليس معلوماً على وجه الدقة عما إذا كان التحسن يتضمن فقط إعادة الأداء لمعدله الطبيعي بعد أن ضعف نتيجة للإعياء أو الملل، أو إذا كان الكافيين يمكّن الأفراد أيضاً من تحسين أدائهم الأقصى الطبيعي. قد تحدث الأدوية آثارها بتغيير القدرة البدنية والموقف العقلي.

لا توجد معلومات كافية حول الآثار على التحصيل الدراسي حتـى يمكن تقديم نصح مفيد للطلاب الذين يحضرون للامتحانات، ولكن يمكن مساعدة الأداء الفكري عندما يقل نتيجة للإعياء أو الملل. تختلف الآثار على المزاج كثيراً بين الأفراد وبحسب البيئة المحيطة والعمل باليد. يحدث الكافيين عموماً شعوراً باليقظة والسعادة والنشوة أو الابتهاج. وتتأخر بداية الملل والإعياء وعدم التنبه والنعاس.

الجرعة المُفرطة Overdose تقلل الجرعة المُفرطة بالتأكيد الأداء (انظر ادناه). أما الجرعة المفرطة الحادة ومثال ذلك: الأمينوفلين بالوريد (راجع الفصل 27) فقد تحدث الاختلاجات والانخفاض في ضغط الدم وعدم الانتظام في ضربات القلب والموت المفاجئ.

آثار أخرى Other Effects

تنشيط الجهاز التنفسي Respiratory Stimulation يحدث هذا التنشيط مع الجرعات الكبيرة.

النوم Sleep. يؤثر الكافيين على النوم عند الكبار أكثر من الصغار، يكمن ربطه بحقيقة أن الكبار يظهرون كميات كبيرة من الكاتيكول أمين في الجهاز العصبـي أكثر من

الصغار. تتأخر بداية النوم (خفاء النوم)، وتزداد الحركات الجسدية ويقل الوقت الكلي للنوم مع زيادة عدد حالات الإيقاظ. لا يحدث التحمُّل لهذا الأثر كما يظهر من توفير قهوة خالية من الكافيين[45].

العضلات الهيكلية Skeletal Muscles. يزداد الاستقلاب مما يؤدي جزئياً إلى تعزيز أداء الرياضيين المذكورين أعلاه. ثمّة تحسن جوهري في وظيفة عضلة الحجاب الحاجز في حالة مرض الرئة الانسدادي المزمن C.O.P.D.

الجهاز القلبـــي الوعائي Cardiovascular system. ينشط كل من الكافيين والثيوفيلين عضلة القلب مباشرة مما يؤدي لزيادة النتاج القلبـــي وازدياد ضربات القلب ويحدث أحياناً ضربات القلب المتبذة أو المنتقلة والخفقان. يحدث هذا التأثير في معظم الحالات بعد الجرعة الوريدية فوراً ويستمر لمدة نصف ساعة. يسهم الثيوفيلين في تخفيف الفشل الحاد للبطين الأيسر. ثمّة توسع في الأوعية الدموية المحيطية (وليس المركزية) للتأثير المباشر للأدوية على الأوعية الدموية، ولكن تنشيط المركز المغيّر للقطر الوعائي يميل لمعاكسة ذلك التأثير. أما التغيرات في ضغط الدم فلا يمكن التكهن بها ولكن الكافيين 250 ملغ (جرعة واحدة) يسبب ارتفاعاً عابراً في ضغط الدم قدره 14/10 ملم زئبق عند الذين يتناولون القهوة عرضاً (وليس لها تأثير إضافي عند الذين يتناولونها بحكم العادة)؛ يمكن استخدام هذا التأثير على نحو مفيد عند المرضى الذين يعانون من فشل الجهاز العصبـــي المستقل الذين يظهر لديهم انخفاض في ضغط الدم بعد تناول الطعام (قد يكفي كوبان من القهوة مع الإفطار لليوم). أمّا عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عرضاً، فإن كوبين من القهوة (حوالي 160 ملغ كافيين) في اليوم يرفعان الضغط 5/4 ملم زئبق. قد يحدث ازدياد تدفق الدم في الشريان التاجي ولكن ازدياد عمل القلب يوازن ذلك في حالة الذبحة الصدرية.

عند إعطاء الثيوفيلين (أمينوفيلين) بالوريد، لابدَّ أن يكون الحقن بطيئاً لتفادي حدوث ذروة تركيزات عابرة تعادل إعطاء جرعة مُفرطة.

العضلة الملساء Smooth Muscle (غير عضلة الأوعية الدموية التـــي نوقشت مسبقاً) ترتخي. والاستعمال السريري الهام لهذا التأثير هو في حالة انسداد المسالك الهوائية القابلة للعكس (الربو)، عندما يكون مفعول الثيوفيلين إضافة مفيدة جداً للعلاج.

الكلية Kidney. يحدث إدرار البول عند الأشخاص الطبيعين نتيجة لانخفاض إعادة الامتصاص الأنبوبـــي لأيون الصوديوم، ويشبه مفعول الثيازيد Thiazide ولكنه أضعف.

آثار متفرقة Miscellaneous Effects. يزداد إفراز المعدة بالكافيين عندما يعطي كقهوة (وأيضاً بالقهوة المنـــزوعة الكافيين) أكثر من الكافيين وحده ويزداد معدل الاستقلاب الأساسي قليلاً (راجع العضلات الهيكلية أعلاه).

مستحضرات الكافيين والثيوفيلين واستعمالها
Preparations and uses of Caffiene and theophylline

الأمينوفيلين Aminophylline. المستحضر المفيد عموماً هو الأمينوفيلين الذي يُعد ذواباً وملحاً مخرِّشاً للثيوفيلين مع ثنائي أمين الاثيلين ethylemediamine (راجع الربو).

أدت المحاولات التـــي أجريت لجعل المستحضرات غير مخرشة ويمكن تناولها بالفم إلى ثيوفيلينات كولين ومشتقات أخرى متعددة. إنّ المستحضرات مستديمة الاطلاق Sustained Release مريحة للذين يعانون من الربو، ولكن لا يمكن افتراض أنها متكافئة حيوياً Bioequivalent. ويجب أن يعتمد الاستعمال المتكرر على منتج محدد. تتوافر التحاميل أيضاً. يستعمل *الأمينوفيلين* في:

- *الربو Asthma*: في حالة الربو الوخيم (يعطى بالوريد) عندما تفشل ناهضات مستقبلات الأدرينالين بيتا في إعطاء استجابة كافية وفي حالة الربو المزمن لتوفير توسيع القصبات.
- *الفشل الحاد للبطين الأيسر Acute lelt Ventricular Failure*
- *انقطاع النَفَس عند الولدان Neonatal apnoea*

[45] تُعَرِّف نُظُم الاتحاد الأوروبـــي مصطلح "منـــزوعة الكافيين decaffeinated" على أنها (حبّة) القهوة التـــي تحتوي 0.3% أو أقل من الكافيين (المحتوى الطبيعي هو 1 – 3%).

الكافيين Caffeine يستعمل الكافيين كمكون إضافي في أقراص المسكنات، 60 ملغ تزيد مفعول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وأيضاً كعامل مساعد في انخفاض ضغط الدم الناتج عن فشل الجهاز العصبـــي المستقل، وأيضاً لتعزيز امتصاص الإرغوتامين في حالة الصداع النصفي (الشقيقة).

المشروبات التـــي تحتوي الزانثين
XANTHINE – CONTAINING DRINKS

(راجع أعلاه كذلك)

إنّ التناول الزائد لمشروبات القهوة والشاي والكولا تجعل الشخص متوتراً وقلقاً. وعادة لا يعطى الأطفال الصغار الشاي أو القهوة اعتقاداً بأنهم أقل تحملاً لتأثير تنبيه الجهاز العصبـــي المركزي، ولكن مشروب الكولا، وخلافاً للمنطق، أفلت من هذا المنع. ويمكن إعداد قائمة كبيرة من الأمراض التـــي تحدث أو تزيد من حدتها المشروبات التـــي تحتوي الكافيين ولكن ليس هنالك أي بيِّنة تبرر أي تقييد عام. تتلف الجرعات الكبيرة من الكافيين في الحيوانات الصبغيات وتحدث تشوهات في الأجنة، ولكن الدراسات في الإنسان توضح أن الاستهلاك العادي لا يشكل أي اختطار. إن الدراسات الوبائية ليست قاطعة ولكنها توضح عدم وجود تأثير أو أنّ هناك تأثير ضعيف فقط. يزداد اختطار (X 2 – 3) الإصابة بمرض القلب التاجي عند مستخدمي القهوة بكثرة (بما في ذلك القهوة المنـــزوعة الكافيين) (>4 كوب/اليوم).

التحمل والاعتماد Tolerance and Dependence. إنّ الاستعمال المنتظم وفي فترات قصيرة للمشروبات التـــي تحتوي الكافيين هي جزء من الحياة الاجتماعية الطبيعية وأن جرعة زائدة قليلاً أمر معتاد. يحدث التحمل القليل لآثار الكافيين (على جميع الأجهزة) أما أعراض الامتناع التـــي ترجع للاعتماد النفسي واحتمال الاعتماد البدنـــي الطفيف، فتحدث عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عادة (5 كوب أو أكثر عند اليوم) وبعد 12 – 16 ساعة بعد آخر كوب وتتضمن: الصداع (يستمر إلى 6 أيام) والهياج والعصبية وهذه قد تحدث مع تغيير عابر في التناولة مثلاً: مرتفع في العمل وأخفض في عطلة الأسبوع. قلّما يدرك معتادو تناول الشاي والقهـــوة طواعية أنهم يعانون من اعتماد خفيف على الكافيين.

الجرعة المفرطة المزمنة Chronic overdose. يحدث استهلاك القهوة الزائدة ولمدة طويلة قلقاً وضجراً ورعاشاً وأرقاً، وصداعاً وخوارج انقباض قلبية، وارتباكاً وقد يحدث الإسهال مع القهوة والإمساك مع الشاي. قد لا يتضح إذا لم يتم فحص خاص للعادات بما في ذلك مشروبات الكولا بالنسبة للأطفال. قد يستفيد حتـــى 25% من متعاطي القهوة الذين يشكون من القلق من تقليل تناول الكافيين. يمكن تعريف الشخص البالغ المصنَّف كمستخدم مسرف بالشخص الذي يتناول أكثر من 300 ملغ/اليوم (4 كوب من القهوة المحضرة بالغليان لمدة طويلة تحتوي على 80 ± 20 ملغ كافيين) أو 5 أكواب من القهوة السريعة (تحتوي 60 ± 20 ملغ). المعادل من الشاي سيكون 10 أكواب يحتوي كل منها على 30 ملغ كافيين ومن مشروب الكولا 2 لتر. بصراحة فإن مشروبات الكافيين التـــي تحضَّر حسب تذوق المستهلك أو البائع لابدَّ أن تحتوي تراكيز متفاوتة جداً اعتماداً على مصدر القهوة أو الشاي والكمية المستخدمة وطريقة التحضير. وثمّة اختلافات كذلك في تأثير القهوة على الأفراد المختلفين أو على الشخص نفسه في أزمان مختلفة.

تحتوي القهوة المنـــزوعة الكافيين حوالي 3 ملغ/كوب ويحتوي مشروب الكولا 8 – 13 ملغ كافيين/100 مل والكاكاو كمشروب 4 ملغ/كوب والشكولاته (الجامدة) 20 – 6 ملغ/30 غرام.

في الصغار In Young People إن تناول كميات كبيرة من الكافيين يعزى لها سوء السلوك عند الصغار والحد الأقصى المقترح لمشروبات الكولا هو 125 ملغ/لتر.

شحوم الدم Blood Lipids. إن تناول 5 أكواب من القهوة المغلية في اليوم يرفع تركيز الكولسترول في الدم 10% ولكن هذا يحدث مع القهوة المصفاة. يخفض التوقف عن تناول القهوة تركيز الكولسترول عند الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع الكولسترول في الدم.

الرضَّع Breast Fed Infants قد يصبح الرضَّع أرقين ومهتاجين إذا تناولت الأم كمية كبيرة من القهوة. ولوحظ ازدياد ضربات قلب الجنين لدى الأمهات اللواتي يتناولن كميات كبيرة جداً من الكافيين (1.5 لتر من شراب الكولا في اليوم).

الجنسج Ginseng هو عبارة عن جذور نباتين من العائلة نفسها (من الشرق)، *باناكس جنسنج* *Panax ginseng* ومن سيبريا، إليوثيوكس *Eleuthercoccus* senticsis وهو يحوي مجموعة من المواد الفعالة (ginsenosides).

يُستخدم كمقوٍ أو منشط منذ آلاف السنين. وفي الدراسات على حيوانات التجارب فإن الجنسج يضاعف الوقت الذي يظل فيه الجرذ سابحاً في الماء قبل أن يصاب بالإعياء؛ يبدو أنه له تأثيراً مضاداً للأعياء في اختبارات أخرى مع الجرذان (تسلق حبل يسير إلى الأسفل) ويزيد من النشاط الجنسي. ويزعم أن الجنسج في الإنسان يفيد الرياضيين ورجال الفضاء. (يقلل من الأخطاء الناجمة عن الإعياء)، ويقلل من الغياب الناجم عن أمراض الجهاز التنفسي عند عمال المناجم وعمال مصانع الحديد وسائقي الشاحنات. كان العساكر في الشرق يستخدمون الجنسج أثناء الحرب. على الرغم من الدلائل المتراكمة والاستخدام من قبل الجمهور، فإن الأطباء في الغرب مازالوا يشكُّون في جدوى هذا المنشط. ثمة عدد من الآثار الضائرة وتتضمن: التورم وارتفاع ضغط الدم والطفح الجلدي والإسهال والأرق الشديد وأعراضاً تشبه أعراض الأوستروجين oestrogen – Like

القات Khat. تحتوي أوراق نبتة القات Catha edulis على قلوانيات (كاثينين calhinine، كاثين cathine وكاثيدين Cathidine) وهي تشبه الأمفيتامين وتحدث آثاراً شبيهة لآثاره. تمضغ هذه الأوراق للحصول على أكبر كمية ممكنة من القلوانيات. ولقد كانت عادة مضغ القات محصورة في مساحات جغرافية تنمو فيها شجيرة القات (شبه جزيرة العرب والقرن الأفريقي) ولكن وسائل النقل الحديث مكّنت التوزيع الأكثر انتشاراً. يصبح ماضغو القات (أكثرهم من الرجال) منتشين وثرثارين ومثارين وأكثر حيوية حتى الهوس. وكما هي الحال مع بعض الاعتمادات على العقاقير فإن الأشخاص قد يعطون أولية لاحتياجاتهم للقات على حساب مسؤولياتهم الشخصية والأسرية والاجتماعية والاقتصادية. تأخذ زراعة القات مساحات واسعة من الأراضي الزراعية ومياه الري المحدودة.

الأدوية كمساعدات للجريمة

Drugs as Adjuvants to crime

استعملت الأدوية من أزمان سحيقة في جرائم السرقة والجنس ومثال ذلك: الأفيون والنباتات التي تحتوي مضادات المسكارين مثل الهيوسين Hyoscine.

قام السيد ميشيل فن Finn صاحب صالون Lone Palm في القرن التاسع عشر الميلادي وفي شيكاغو بالولايات المتحدة الأمريكية باستخدام فتيات ليضمن أن زبائنه سيشربون المشروبات التي أضاف إليها مادة هيدرات الكلورال Chloral Hydrate والذين سُرقوا عندما فقدوا الوعي.

يستعمل حديثاً مادة كلونيدين Clonidine للغرض نفسه (بالتأكيد كان المسؤول طبيباً أو صيدلياً عن هذا الاختبار الفضولي ولكن يبدو أنه فعال). أصبح الضحايا مرتبكين ولا يقاومون بسبب التسكين Sedation ويحدث لهم بطء القلب وعدم انتظام ضربات القلب والرَنح Ataxia والانخفاض في درجة الحرارة والانخفاض أو الارتفاع في ضغط الدم.

دليل القراءة الإضافية

GUID TO FURTHER READIND

Criqui M H, Ringel B L 1994 Does diet explain the French paradox? Lancet 344: 1719–1723 (A study of diet, alcohol and mortality from 21 affluent contries.)

Doll R et al 1994 Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. British Medical Journal 309: 901–911

Doll R 1997 One for the heart. British Medical Journal 315: 1664–1668

Gawin F H, Ellinwood E H 1988 Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment. New England Journal of Medicine 318: 1173–1182

Green A R, Goodwin G M 1996 Ecstasy and neurodegeneration. British Medical Journal 312: 1493–1494

Nutt D J 1996 Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. Lancet 457: 31 (see also other articles in this series on pages 97, 162, 237, 301, 373)

Raw M, McNeill A, West R 1999 Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. British Medical Journal 318: 182–185

Strang J, Witton J, Hall W 2000 Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. British Medical Journal 320: 108–110

Swift R M 1999 Drug therapy for alcohol dependence. New England Journal of Medicine 340: 1482–1490

Hall W, Solowij N 1998 Adverse effects of cannabis. Lancet 352: 1611–1616

Hollander J E 1995 The management of cocaine-associated myocardial ischaemia. New England Journal of Medicine 333: 1267–1272

Lange R A, Hillis L D 2001 Cardiovascular complications of cocaine use. New England Journal of Medicine 345: 351–358

MacAuley D 1996 Drugs in sport. British Medical Journal 313: 211–215

Mendelson J H, Mello N K Management of cocaine abuse and dependence. New England Journal of Medicine 334: 965–972

Ness R B et al Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. New England Journal of Medicine 340: 333–339

القســـم الثالـــث

العدوى والالتهاب

INFECTION AND INFLAMMATION

11

المعالجة الكيمياوية للعداوى Chemotherapy of infections

الملخص

تمثل العدوى المكروبية فئة رئيسية من الأمراض البشرية، ويعدُّ التدبير الحاذق باستخدام مضادات المكروبات مهماً جداً. يستخدم مصطلح *المعالجة الكيماوية* في الأدوية لمعالجة العداوى الطفيلية. ويقصد بالطفيليات الفيروسات، والبكتيريا، والأوالي، والفطريات والديدان التـي يتم القضاء عليها أو إبعادها دون التأثير على الثوي المضيف. يستخدم المصطلح ليشمل العلاج بالأدوية كلها والأدوية المُخلّقة كيماوياً وهو يزيل التمييز للأطباء والذي كان مستخدماً لفترة طويلة. ويستخدم هذا المصطلح اتفاقاً ليتضمن مداواة السرطان.

- تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات.
- كيف تعمل مضادات المكروبات.
- مبادئ المعالجة المثالية بمضادات المكروبات.
- استعمال الأدوية المضادة للمكروبات: الاختيار؛ التوليفات؛ الوقاية الكيميائية والمعالجة الكابتة الوقائية.
- المشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات: المقاومة، العدوى الانتهازية، تقنيع (masking) العداوى.
- أدوية الاختيار المضادة للمكروبات (الجدول المرجعي).

نبذة تاريخية HISTORY

تحتوي عدة مواد معروفة لدينا الآن على فاعلية علاجية ظلت مستخدمة من ماض سحيق. إذ استخدم الإغريق نبات السرخس. والسرمق (نبات رجل الوز) كطارد للديدان. وعالج قدماء الهنود الجذام بنات شولموغرا Chaulmoogra ولقد استخدمت ولمئات السنين الفطريات Moudls لعلاج الجروح Wounds، وعلى الرغم من استخدام الزئبق لعلاج الزهري (القرن السادس عشر)، واستخدام لحاء نبات السنكونا ضد الملاريا (القرن السابع عشر)، فإن تاريخ المعالجة الكيماوية الحديثة لم يبدأ إلا بعد أن لاحظ إرليخ[1] erlich أن صبغة الأنيلين تصنع الجراثيم إنتقائياً في الشرائح المجهرية للأنسجة وقد تقتلها انتقائياً. وهو الذي اخترع كلمة "المعالجة الكيماوية" وكتب في عام 1906م:

(ولكي نستخدم المعالجة الكيماوية بطريقة ناجحة، علينا البحث عن مواد لها ألفة للطفيليات والمقدرة على قتلها أكثر من الأضرار damages التـي تحدثه تلك المواد للمضيف. يعنـي هذا أنه ينبغي لنا أن نتعلم وأن نستهدف الكيماويات).

طور مضاد الملاريا الباماكوين pamaquin والمباكرين mepacrine من الأصباغ واكتشف في عام 1935 أول مركب سلفا علاجي sulphonamide له علاقة بصبغة برونتوزيل Prontosil نتيجة لدراسة منهجية أجراها دوماك Domagk[2] أما النتائج التـي تم التوصل إليها من مركبات السلفا العلاجية في علاج إنتان النَفَاس (puerperal) والالتهاب الرئوي والسحائي فكانت مثيرة Drmatic وأحدثت ثورة في التفكير العلمي والطبـي.

---

[1] باول إيرليخ Paul Ehrich (1854 – 1915)، هو العالم الألمانـي الذي كان رائد المعالجة الكيميائية chemotherapy واكتشف أول علاج للإفرنجي syphilis (arsphenamine = Salvarsan).

[2] Gerhard Domagk (1895 – 1964)، اختصاصي الباكتريولوجيا والباثولوجيا، الذي أنجَز اكتشافه أثناء عمله في ألمانيا. حائز جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب لعام 1939، وكان عليه الانتظار حتـى العام 1947 ليأخذ الميدالية الذهبية بسبب السياسة النازية في ذلك الوقت.

اكتشف فلمنج[3] Fleming في عام 1928 م بالصدفة مقدرة فطر *البنيسيللينيوم* على تثبيط نمو الجراثيم.

وقام كل من فلوري[4] وشين[5] Florey and Chain في عام 1939 بإجراء تجارب أكاديمية لاستقصاء فعالية المضادات الحيوية (أي المواد التـي تفرزها المكروبات microorganism[6] والتـي تؤثر على نمو عضويات دقيقة أخرى أو تواتر على حياتها). قام العالمان بتحضير البنسلين وأكدا خلوه من السمية[7].

وعند إعطاء المستحضر لرجل شرطة مصاب بإنتان الدم septicaemia الناتج عن الإصابة المزدوجة بالمكورة العنقودية و"العقدية" حدث تحسن مثير ولكن للأسف لم يستطع مصنع البنسلين (مختبر علم الأمراض في تلك الناحية) أن يفي بالطلب المتزايد (يستخلص البنسلين من أبوال المرضى ويعاد حقنه). نفذ المستحضر واستسلم المريض للإنتان.

أوضحت التطورات اللاحقة بصورة قاطعة الفاعلية العلاجية الكبيرة للبنسلين.

تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات

Classification of antimicrobial drugs

يمكن تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات بناءً على نوع المكروب المستخدمة ضده ونتبع في هذا الكتاب النسق التالي:

- مضادات الجراثيم.
- مضادات الفيروسات.
- مضادات الفطريات.
- مضادات الأوالي Antiprotozoal
- مضادات الديدان.

ثمة عدد قليل جداً من مضادات المكروبات لها فاعلية مفيدة على أنواع مختلفة من هذه المجموعات. مثلاً يثبط الميترونيدازول نمو الجراثيم غير الهوائية مثل. *المطثية الحاطمة Clostridium performers* وكذلك بعض الأوالي التـي تعتمد على مسالك استقلابية غير هوائية (مثل: *المشعرة المهبلية Trichomonos vaginalis*).

تصنّف مضادات المكروبات عموماً إلى:

- *كابح الجراثيم Bacteriostatic* وهي المضادات الحيوية التـي تعمل أساساً على كبح تكاثر الجراثيم مثل أدوية السلفا والتتراسيكلين والكلوامفينيكول.
- *مبيد الجراثيم Bactericidal* وهي المضادات الحيوية التـي تعمل أساساً على قتل الجراثيم، مثل البنسيلينات والسفالوسبورينات والأميوغلوكوزيدات والأيزونيازيد والرفامبسين.

لا تستخدم هذه التصنيفات بكثرة في الممارسة الإكلينيكية (السريرية) الحديثة لأن هذا التصنيف كان اعتباطياً لأن معظم

---

[3] أليكساندر فليمنغ Alexander Fleming (1955 – 1881). بَحَثَ لسنوات عن المواد المضادة للجراثيم غير الضارة للبشر. حققَّ إنجازاته عن البنسلين في مستشفى القديسة ماري، لندن.

[4] Hpward Walterr Florey (1989 – 1969)، أستاذ الباثولوجيا في جامعة أكسفورد.

[5] Ernest Boris Chain (1906 – 79). اختصاصي الكيمياء الحيوية. شاطَرَ فليمنغ Fleming وفلوراي F;orey وشين Chain جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب عام 1945.

[6] ينبغي أن يشير التعريف حَصْرِيّاً إلى المواد المناهضة (الضادَّة) في محلول مُخَفَّف لأنه لابدَّ من استبعاد المواد الاستقلابية الشائعة والمتنوعة كالكحول وبيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide. يُعَدّ المصطلح "مضاد حيوي antibiotic" شائع الاستخدام الآن للأدوية المضادة للمكروب antimicrobial عموماً، ويُعَدّ الاعتراض على ذلك مجرد حذلقة. فاليوم، يُعَدّ الكثير من المضادات الحيوية antibiotics الشائعة الاستخدام إما مُخَلَّقاً على نحو كامل أو مُنتَجاً بتعديل كيميائي كبير للجزيئات الناتجة طبيعياً. ولذا ربما يكون "العامل المضاد للمكروب antimicrobial agent" مُصطَلَحاً أكثر مضبوطية، ولكن هذا المصطلح "المضاد الحيوي antibiotic" أشيَع استخداماً بكثير.

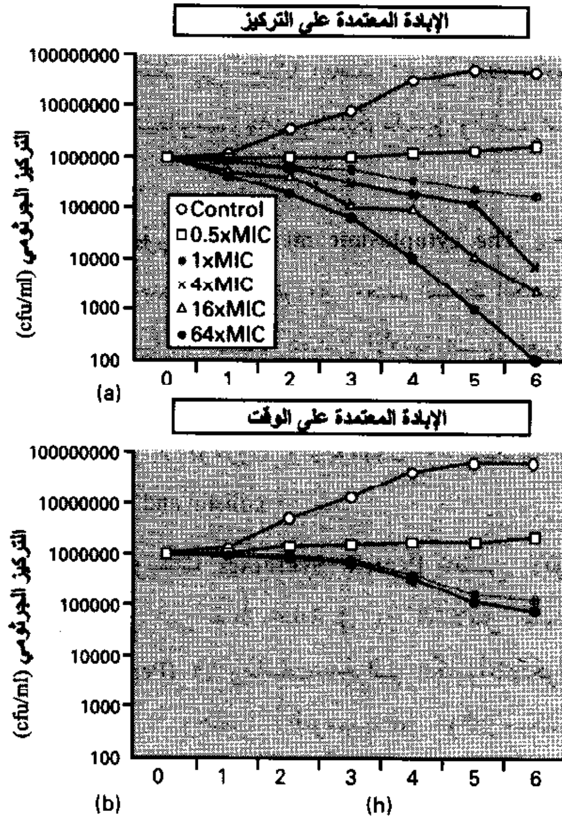
[7] كانت أهمية هذا الاكتشاف لأمّة تخوض الحرب في تلك السنين، ولكن كان ذلك الوقت، أي تموز july 1940، غير ملائم، إذ كان الغزو مخيفاً. كان الشعور آنئذ مَرْئِياً بوساطة القرار المؤكّد، بوصول القوات الغازية مع الوقت إلى أكسفورد، وتحطيم السجلات الضرورية وأدوات صنع البنسلين على نحو متعمَّد؛ كان من الواجب حفظ الذرية strain المنتجة لعَفَن المكنسية Penicillium mould سرِّيّاً بوساطة عدد من العاملين الرئيسيين الذين يُلَطِّخون smearing أبواغ spores العَفَن mould في بطائن linings ملابسهم الاعتيادية حيث يمكن أن تبقى هاجعة dormant ولكنها حيّة لسنوات؛ فأي فرد من الفريق يهرب escaped مرتدياً الملابس الصحيحة يمكنه استخدامها لبدء العمل مرة ثانية (Macfarlane G 1979 Howard .Florey, Oxford)

كابحات الجراثيم يمكن إظهارها على أنها مبيدات ضمن تراكيز عالية أو تحت ظروف حضانة معنية وضد بعض أنواع الجراثيم.

تعمل مبيدات الجراثيم بسرعة وبصورة فعالة جداً على كائنات دقيقة تنقسم بسرعة. ولذا فإن كابح الجراثيم قد يحمي الجرثوم من أثر المبيد بتقليل الانقسام. قد يكون لهذا التضاد المتبادل بين مضادات الجراثيم أهمية إكلينيكية (سريرية). ولكن الأمر معقد نسبة للعوامل المتعددة والمتغيرة التـــي تحدد فاعلية المضاد في موقع العدوى. إن الاختبارات خارج الجسم الحي للتآزية أو التضاد على الجراثيم قد تكرر هذه الحالات عن بعد فقط.

لعله من المهم، أكثر من كون المضاد كابحاً أو قاتلاً خارج الجسم، التعرف على كون التأثير المضاد للجراثيم يعتمد على *التركيز* dependent *Concetration* أو *الوقت* *Time*-dependent. ومثال المجموعة الأولى هي مركبات الكينولون quinolones والأمينوغليكوزيدات aminoglycosides والتـــي يكون فيها المردود مرتبطاً بأعلى تركيز للمضاد الحيوي الذي يتحقق في موقع الإصابة وعلاقته بأقل تركيز ضروري لتثبيط نمو الجرثوم (التركيز المثبط الأدنـــى MIC). تحدث هذه المضادات تثبيطاً لنمو الجراثيم لمدة طويلة (أثر ما بعد المضاد الحيوي) (PAE) وتقمع النمو حتـــى إعطاء الجرعة التالية. وبالمقابل، فإن المضادات الحيوية مثل مركبات البيتا لاكتام والماكروليدات Macrolides لها أثر ما بعد المضاد الحيوي متواضع وتظهر آثارها ضد الجراثيم اعتماداً على الزمن، ولذا فإن تركيزها يجب أن يظل أعلى من التركيز المثبط الأدنـــى (MIC) في معظم الوقت ما بين الجرعات (انظر الشكل 1.11).

يظهر (الشكل 1.11) نتائج تجربة استخدمت فيها مزرعة جرثومية في مرق Brothcultur تحتوي حوالي 10^6 جرثوماً في ملي ليتر واحد عُرِّضت لتركيزين من المضاد الحيوي أحدهما يعتمد على التركيز والآخر يعتمد على الزمن. والسلسلة الشاهدة أحدها لا يحتوي مضاداً حيوياً والآخر يحتوي (تصاعدياً) على تراكيز تتراوح بين 0.5 إلى 64 × التركيز المثبط الأدنـــى (MIC). وبعد حضانة لمدة 6 ساعات فإن المضاد الحيوي الذي يحدث تأثيراً يعتمد على الزمن يظهر إبادة للجراثيم ولكن ليس هناك فرق بين 1 × (MIC) و64 × MIC. أما المضاد الحيوي الذي يظهر تأثيراً يعتمد على التركيز فإن التأثير القاتل يزداد بزيادة التركيز.



الشكل 1.11: نجاعة مضادات المكروبات: أمثلة على الإبادة المعتمدة على التركيز والمعتمدة على الوقت (انظر النص)

cfu – وحدة مُكوِّنة للمسْتَعْمَرَة

كيف تعمل مضادات المكروبات

How antimicrobials act

يجب التذكر أنه قلّما تكون الأدوية هي الوسائل الوحيدة للشفاء ولكن تعمل سوياً مع المقاومة الطبيعية للجسم. تعمل مضادات المكروبات في مواقع مختلفة في المكروب المستهدف كما يلي:

جدار الخلية The cell wall يعطي هذا الجدار الجرثومة شكلها ويوفر لها الحماية من الضغط التناضحي المنخفض في البيئة المحيطة. تكتنف عملية تكاثر الجرثوم تكسير الجدار

وامتداده ويمنع اعتراض هذه العمليات الجرثوم من مقاومة الضغط التناضحي Osmoti cperaure ويؤدي لانفجار الخلية. ولما كانت خلايا الكائنات العليا، مثل الإنسان، لا تحتوي على هذا النوع من الجدار فإن المضادات التـي تعمل على جدار الجرثوم تكون انتقائية بصفة خاصة. ومن الواضح أن الأدوية فعالة فقط على الخلايا النامية. تتضمن هذه الأدوية البنسلينات والسيفالوسبورينات والفانكومايسين والباسيتراسين والسيكلوسيرين.

الغشاء الهيولي The cytoplasmic membrane يوجد الغشاء داخل جدار الخلية وهو مقر معظم النشاط الكيميائي الحيوي في الخلية الجرثومية. تتضمن الأدوية التـي تعترض هذه الوظيفة: البوليينات (نيستاتين وأمفوتريسين) والأزولات (فلوكونازول، إتراكونازول وميكونازول وبوليميكسينات) colistin and polymyxin B.

تخليق البروتينات Protein Syntheses تتضمن الأدوية التـي تتداخل على نقاط مختلفة في بناء السلاسل الببتيدية (Peptide chains) في ريباسات الجراثيم الكلورأمفنيكول، والإريثروميسين وحمض الفوسيديك، والتراسيكلين، وأمينوغلوكوزيدات والكينوبريستيـن / د.الفوبريسيـن ولاينـزوليد.

استقلاب الحموض الأمينية Nucleic acid metabolism قد تتداخل الأدوية:

- مباشرة مع الدنا أي الحمض الريبـي النووي المنـزوع الأوكسجين في الجرثوم (DNA) أو تتداخل في تضاعفه أو ازدواجه مثل: الكينولونات والميترونيدازول أو مع الحمض النووي الريبـي المرسال (mRNA) مثل الرفامبسين.
- بطريقة غير مباشرة على تخلق الحموض النووية، مثلاً، مركبات السلفوناميدات، والتري ميتوبريم.

مبادئ المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات

Principles of antimicrobial Chemotherapy

ينطبق العديد من القواعد التالية، على العلاج بالأدوية عموماً، وهي المرشد للاستخدام الأمثل لمضادات المكروبات.

قم بالتشخيص Make a diagnosis قم بالتشخيص بطريقة دقيقة بقدر الإمكان، حدد مقر العدوى الجرثومية والكائن الحي المسؤول وحساسيته للدواء، يمكن تحقيق هذا الغرض بسهولة إذا أخذت العينات الإحيائية المطلوبة للمختبر قبل بدء المعالجة. إذ بمجرد إعطاء المضاد الحيوي، فإن عزل الجرثوم المسبب للمرض يتعذر، ويحتل مقره في العينات المأخوذة للتشخيص بجرثوم مقاوم للمضادات الحيوية والتـي تحجب الجراثيم الحقيقية التـي تحدث العدوى.

قم بنـزع الحواجز المانعة للشفاء Remove barriers to cure تتضمن هذه الحواجز: عدم النـزح الحر للخراجات وانسداد الجهاز البولي أو التنفسي ووجود قثاطر وريدية ملوثة.

قرر ما إذا كانت المعالجة الكيميائية ضرورية حقاً Decide whether chemotherapy is really necessary تتطلب العداوى الحادة كقاعدة عامة معالجة كيمائية في حين أن العداوى المزمنة قد تحتاج لتدابير أخرى تكون أكثر أهمية في معالجتها. إذ لا يستجيب الخراج المزمن والتقيح مثلاً للمضادات الحيوية وحدها على الرغم من أنّ التغطية بالمضاد الحيوي قد تكون ضرورية إذا تم العلاج الجراح لتفادي انتقال العدوى أو انتشارها أثناء تحطيم حواجز الأنسجة. بل إن بعض العداوى الحادة يفضل معالجتها حسب الأعراض وليس عن طريق مضادات المكروبات. ولذا فإن اختطارات التفاعلات الضائرة للدواء عند الأفراد السليمين مسبقاً قد ترجح بالمزايا الإكلينيكية (السريرية) المتواضعة التـي تعقب العلاج بالمضاد الحيوي لالتهاب المعدة والأمعاء الذي يحدثه مكروب السالمونيلا أو التهاب الحلق الذي يحدثه مكروب العقدية (المكورة السبحية).

اختر أفضل دواء Select the best drag يكتنف ذلك مراعاة ما يلي:

- *النوعية Specificity* من المثالي أن تتناسب الفاعلية ضد المكروبات مع المكروبات المُعْدية. أما الاستخدام غير المميز

للمضادات الحيوية الواسعة الطيف. فيعزز ظهور مقاومة المضاد المكروبـــي ويشجع العدوى الانتهازية. في بداية العلاج وبطريقة تجريبية وبعد "أفضل تخمين" يجب أن يعطى العلاج الكيميائي بمضاد حيوي واسع الطيف في غياب التعرف الدقيق على المكروب المسؤول عن العدوى. يجب تضييق الطيف الواسع التغطية بمجرد استعراف المكروب المسبب.

- *العوامل الحرائكية الدوائية Pharmacokinetics Factors*
لابدَّ من معرفة حرائك الدواء للتأكد من أن الدواء المختار له القدرة على الوصول لمقرِّ العدوى بتراكيز كافية ومثال ذلك: اختراق الحاجز الدموي الدماغي.
- *المريض The Patient*: لا بد من التعرف على سوابق المريض لمعرفة ما إذا أظهر حساسية للمضاد الحيوي أو ما إذا أظهر ضعفاً في طريق الإطراح ومثال ذلك المرض الكلوي.

أعط الدواء Administer the drug يجب إعطاء الدواء بجرعة مثالية مع التكرار المثالي وبأفضل طريق (أو طرق) الإعطاء. قد تشجع الجرعة غير الكافية ظهور مقاومة المكروبات للدواء. وعموماً، وبناء على أسس عملية، تفضل الجرعات المتقطعة على الإعطاء الوريدي المتواصل يجب رصد التراكيز البلازمية لتحقيق المعالجة المثلى وتخفيف الآثار الضائرة ومثال ذلك: الأمينوغليكوزيدات، والفانكوميسين، والفلوسيتوزين .5-

استمر بالمعالجة Continue therapy استمر بالمعالجة حتـــى يتحقق الشفاء الظاهر، تعالج معظم العداوى الحادة لمدة 5 – 10 أيام. وثمة استثناءات كثيرة. مثل: الحمى التيفية، والسل والتهاب شغاف القلب العدوائي والتـــي يكون فيها الانتكاس ممكناً بعد مدة طويلة من الشفاء الإكلينيكي (السريري) الظاهر، ومن جهة أخرى فإن الدواء الذي يستخدم لمدة طويلة يجب تفاديه لأنه يزيد من التكلفة ويزيد من اختطارات التفاعلات الدوائية الضائرة.

اختبر الشفاء Test for cure لا بدَّ في بعض العداوى من البرهان المكروبـــي على الشفاء لأن اختفاء الأعراض والعلامات يحدث قبل استئصال المكروبات. وهذا محصور عموماً، في المرضى الذي لهم قابلية للعدوى الخاصة. ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية عند النساء في الحمل. يجب إجراء الزرع بعد سحب العلاج الكيميائي طبعاً.

المعالجة الكيميائية الوقائية Prophylactic Chemotherapy ينبغي أن تكون محدودة المدة جداً في الإجراءات الجراحية والسنيّة، وغالباً ما تعطى جرعة مفردة كبيرة. وينبغي أن تبدأ في وقت الجراحة لتخفيف اختطارات المقاومة الانتقائية للمكروبات السابقة للجراحة.

حاملو المكروبات الممرضة أو المقاومة Carriers of Pathogenic or Resistant organisms يجب أن تعالج عموماً بطريقة روتينية لقتل المكروبات لأنه قد يكون من الأفضل السماح للمكروبات الطبيعية المتعايشة أن تعيد توطيدها. يجب موازنة الفوائد المحتملة من إزالة حمل المكروب مقابل الاختطارات التـــي يتعذر تفاديها من التفاعلات الدوائية الضائرة.

استعمال الأدوية المضادة للمكروبات
Use of antimicrobial Drugs

الاختيار CHOICE

القاعدة العامة هي وجوب اختيار مضادات المكروبات بناءً على استعراف المكروب أي تحديد هويته وعلى اختبارات الحساسية. يجب أخذ كل العينات المناسبة (الدم، والقيح، والبول، والسائل النخاعي) للفحص قبل إعطاء مضاد المكروبات.

تستغرق هذه العملية وقتاً ولذا لا بد من أخذ العلاج ولا سيما في العداوى الوخيمة على أساس "التخمين الأفضل best guess". مع الارتفاع في الانتشار العالمي للجراثيم متعددة المقاوَمة خلال العقود السالفة، فإن معرفة معدلات المقاومة المحلية لمضادات المكروبات هي أمر أساسي لتوجيه خيار التخمين الأفضل المحلي (أو التحريبـــي) للعلاج الكيميائي ضد المكروبات. إن المنشورات حول هذه المعدلات (والدلائل

الإرشادية المتعلقة بها لاختيار المعالجة التجريبية بالمضاد الحيوي للعداوى الشائعة) تقوم بدور أساسي للتشخيص السريري المخبري الجرثومي.

ويجب مراجعة مثل هذه الدلائل بانتظام لمواكبة معدلات المقاومة المتغيرة. يمكن تقسيم العداوى عند التفكير بالمعالجة على أساس "التخمين الأفضل" إلى التـــي يكون فيها ما يلي:

1. يتبع اختيار مضادات المكروبات وبطريقة آلية التشخيص الاكلينيكي (السريري) لأن المكروب المسبب للعداوى دائماً هو المكروب نفسه وهو واقعياً حساس للمضاد الحيوي نفســه دائماً. ومثال ذلك: الإنتان الدموي بالمكورة السحائية (البنسلين) وبعض العداوى الحالّة للدم بالمكورة العقدية أي السبَّحيَّة. ومثال ذلك: الحمى القرمزية والحمرة Erysi-pealas (البنسلين وحمّى التيفوس) (التتراسيكلين) والجذام (دابسون مع ريفامبيسين).
2. يُستعرف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ولكن ليس هنالك أي افتراض آمن يمكن وضعه لحساسيته لأحد المضادات المكروبية ومثال ذلك السل.
3. عدم استعراف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية أو العدوى الجراحية في جراحة المعدة.

ربما يبنـــى اختيار مضاد المكروبات في المجموعتين الثانية والثالثة بصفة خاصة على ما يلي:

معرفة المكروبات الممرضة المحتملة Knowledge of the likely pathogens يجب معرفة المكروبات (ومعرفة معدل حساسيتها المحلية الحديثة) في الحالة الإكلينيكية (السريرية). ولذا فإن السيفاليكسين قد يكون الخيار الأول المعقول لعدوى المسالك البولية السفلية (الجراثيم القولونية بحسب معدل انتشار المقاومة محلياً) والبنسلين للالتهاب السحائي في الكبار (المكورة السحائية أو المكورة الرئوية).

الاختبارات التشخيصية السريعة Rapid diagnostic Test يتوقع أن تخضع الاختبارات من هذا النوع لثورة مع الطرح الواسع الانتشار للتحليل النوعي والحساس لمقايسة اكتشاف الحمض النووي، ولاسيما الذي يستند على تفاعل البوليميراز، تختبر مضادات المكروبات تقليدياً بناء على رصد المكروب السالب الغرام، والإيجابـــي الغرام. (مكورة أو عصية) عن طريق الصبغ المباشر لإفرازات الجسم أو الأنسجة، ولابدَّ من معرفة الحساسيات المحلية الحديثة للمكروبات المصنفّة. ولذا قد يستطب الفلوكلوكساسيلين عند وجود تجمعات من المكورات الإيجابية الغرام (المكورة العنقودية) ولكن قد يكون الفانكوميسين هو المفضل في كثير من المستشفيات التـــي يكون فيها معدل انتشار المكورة *العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسلين* (MRSA) مرتفعاً. قد يظهر استخدام صبغة تسيل - نيسلين عصيات السل المقاومة للحمض. لذا سيظل استخدام المجهر العادي مفيداً في هذا المنحنـــى لسنوات قادمة ولكن استخدام (PCR) للتعرف على السلاسل المتعاقبة في الحمض النووي الخاص بأنواع معينة من المكروبات أو آليات المقاومة تساعد كثيراً في تأسيس علاج محدد ومعتمد ويعوّل عليه وتستخدم هذه الطرق الآن لتشخيص العدوى السحائية (التعرف على *المكورة السحائية والمكورة الرئوية والهيموفيلوس أنفلونـــزا*) وعلى السل، وتتضمن اكتشاف المقاومة للريفامبيسين.

إذا كانت هنالك ضرورة في ضوء زرع المكروب ومعرفة حساسيته للمضادات. وفي غير هذه الحالة فالعلاج يجب ألا يغير إلا بعد تجربة كافية، تتراوح عادة ما بين 2 - 3 أيام لأن التغيير المتعجل قد يحدث تشويشاً وقد يشجع ظهور مكروبات مقاومة.

طريقة إعطاء الدواء Route of Administration يفضل العلاج بالحقن (الذي يكون عبر الوريد أو العضل) في الحالات الخطيرة لأن التراكيز العلاجية العالية يمكن تحقيقها سريعاً وعلى نحو يعتمد عليه. يجب تحويل العلاج البدئي بالحقن للعلاج بالفم كلما كان ذلك ممكناً وعندما تتحسن حال المريض الإكلينيكية (السريرية) طالما كان امتصاص الدواء ممكناً (عدم القيء أو عدم انسداد الأمعاء أو الإسهال). تمتص كثير من المضادات الحيوية جيداً عند إعطائها بالفم، وأما الافتراض الراسخ أن العلاج الطويل بالحقن ضروري للعلاج

الملائم للأمراض الخطيرة (مثل التهاب العظم والنقي osteomyelitis فغالباً ما لا يرتكز على التجارب السريرية كثيراً.

مع أن الحقن بالوريد عادة ما يقتصر على مرضى المستشفيات، فإن العلاج بالحقن لبعض العداوى مثل التهاب الهلل cellulites للمرضى خارج المستشفى ينفذ من قبل ممرضات مدربات. ويمكن بذلك تفادي نفقات المستشفى ولكن هذه المعالجة تكون ملائمة فقط عندما تكون حالة المريض السريرية مستقرة ولكن إعطاء الدواء بالفم غير ملائم.

عادة ما يكون العلاج بالفم أقل تكلفة ويتفادى المخاطر المتعلقة بالمحافظة على المسلك الوريدي وقد يعرض من جهة أخرى السبيل المعدي لتركيز عال من المضاد الحيوي. ولاختطارات الاسهالات المرافقة للمضادات الحيوية. تعطى بالنتيجة بعض المضادات المكروبية فقط للاستعمال الخارجي على الجلد والمنخر الأمامي والعين أو الفم، وعموماً من الأفضل تفادي المضادات الحيوية التي تستخدم أيضاً للعلاج الداخلي لأن الاستخدام الخارجي قد يكون سبباً خاصاً لانتقاء سلالات مقاومة.

يستخدم العلاج الخارجي لكيس الملتحمة لعلاج عداوى الملتحمة والغرفة الخارجية للعين، وتتضمن الطرق الأخرى إعطاء المضادات الحيوية عبر الاستنشاق، وعبر المستقيم (في شكل تحاميل)، وداخل العين، ودُاخل القراب السائل النخاعي، وعن طريق الحقن والتسريب للنسج المنعدية.

التوليفات (العلاج بمجموعة المضادات)
COMBINATIONS

تكفي المعالجة بمضاد مكروبي لمعظم العداوى. وأما دواعي استعمال مضادين أو أكثر فهي:

- تفادي ظهور المقاومة للدواء. ولاسيما في العداوى المزمنة حيث توجد جراثيم متعددة (عندئذ فرصة ظهور طافرة مقاومة mutant كبيرة). ومثال ذلك السل.
- توسيع طيف النشاط المضاد للجراثيم (1) في العدوى المختلطة المعروفة مثل التهاب الصفاق peritonitis الذي يتلو ثقب الأمعاء أو (2) عندما يصعب التنبؤ بالجرثوم المسبب العدوى ولكن العلاج ضروري قبل الوصول للتشخيص. ومثال ذلك: الإنتان الدموي septicemia الناتج عن نقص كريات الدم البيضاء أو الالتهاب الرئوي الوخيم المكتسب خارج المستشفى، وفي هذه الحالة فإنّ الجرعة الكاملة من كل دواء مطلوبة.
- الحصول على التقوية Potentiantion أو التآزر synergy. إذ لا يمكن الحصول على هذا الأثر باستخدام كل دواء على حدة. ومثال ذلك: البنسلين مع الجنتاميسين في التهاب شغاف القلب بالمكورات المعوية.
- التمكُّن من تقليل جرعة إحدى المكونات ومن ثم تقليل اختطار التفاعلات الدوائية الضائرة ومثال ذلك: الفلوستيوزين مع الأمفوتيريسين "ب" لعلاج التهاب السحايا الناجمة عن *المستخفية السحائية cryptococcus neoformans*.

اختيار العوامل Selection of agents إن تثبيط الجراثيم وتقليل التكاثر، يحمي الجرثوم من الدواء المبيد للجرثوم (أنظر التضاد). وإذا كان لا بد من استخدام مجموعة من المضادات (التوليفة) دون استقصاء النظر، فمن الأفضل نظرياً استخدام مضادين مثبطين أو مبيدين (قاتلين) للجرثوم خشية أن يحدث التضاد.

الوقاية الكيميائية والمعالجة الكابتة الوقائية
CHEMOPROPHYLAXIS AND PREEMPTIVE SUPPRESSIVE THERAPY

يفترض أحياناً أن العدوى التي يعالجها المضاد الحيوي يمكن أن يمنع حدوثها ولكن ليس بالضرورة أن يكون الأمر كذلك. أما أساس الوقاية الكيميائية الفعالة والصحيحة فهو استخدام الدواء في شخص صحيح لمنع الإصابة بمكروب واحد له حساسية موّحدة افتراضية مثل البنزيل بنسلين ضد مجموعة العقديات. ولكن توسّع هذا المصطلح، أي الوقاية الكيميائية، توسّع ليشمل كبت العدوى الموجودة. ولابد للتخطيط للوقاية الكيميائية الفعالة من استعراف المكروبات المسؤولة عن العدوى وطُرز المقاومة المحلية للمضادات الحيوية والمدة التي يكون فيها المريض تحت خطر العدوى. ويجب

في هذه الفترة إعطاء مضاد حيوي ضيق الطيف وعلى نحو مثالي قبل دقائق قليلة أو ساعات قليلة بعد فترة الخطر. يَسهلُ بوضوح تعريف نظام الوقاية الكيميائية الرئيسية وقد تلخص على النحو التالي:

• *الوقاية الحقيقية من العدوى الأولية* ***True Prevention of Primary Infection*** ومثال ذلك: الحمى الروماتيزمية[8] والعدوى المتكررة الراجعة في الجهاز البولي.
• *الوقاية من العداوى الإنتهازية* ***Prevention of Opportunistic Infections*** ومثال ذلك: وصول الجراثيم المتعايشة Commensals للمكان الخاطئ (التهاب شغاف القلب الجرثومي بعد خلع الأسنان أو التهاب الصفاق Peritlnitis بعد جراحة الأمعاء. لاحظ أن للحمى حالات عالية الاختطار ولفترة قصيرة. أما المعالجة لمدة طويلة قبل الجراحة فسينتج عنه احتلال المناطق المعنية (الفم والأمعاء) ربما يستفيد المرضى المنقوصي المناعة من الوقاية الكيميائية ومثال ذلك الوقاية من إنتان الدم الناجم عن الجراثيم السلبية الغرام المختلط بقلة الكريات البيضاء بوساطة الكينولون بالفم، والناجم عن المتكيسة الرئوية الجؤجؤية Pnemocustic carinii بوساطة الكوتري موكسازول.
• *كبت العدوى الموجودة* ***Suppression of exisiting infection*** قبل ظهور الأعراض ومثال ذلك: السل والملاريا، وعضات الحيوان، والرضح Trauma.
• *الوقاية من السَّوْرات الحادة للعدوى* ***Prevention of Acute Exacerbations*** ومثال ذلك التهاب القصبات وفي حالة التليف الكيسي (Cystic Fibrosis).
• *الوقاية من انتشار العدوى للمخالطين للمريض* ***Prevention of Spread Amongst Contacts*** (في الأوبئة والحالات الفرادية) يمكن التوقي من انتشار فيروس انفلونـــزا "A" جزئياً باستخدام أمانتادين. وفي حالة فاشية الالتهاب السحائي بالمكورة السحائية، أو عندما تكون هنالك حالة في الأسرة يمكن استخدام الريفامبسين، قد يستفيد الأطفال الصغار، والضعفاء غير الملقحين المخالطين لمن أصيب بحالة سعال ديكي للمعالجة بالاريثرومايسين.

يمكن تحقيق الوقاية الطويلة المدى من العداوى الجرثومية في حالات كثيرة، بجرعات كافية للعلاج مع أن الوقاية من العداوى المرتبطة بالجراحة يجب فيها دائماً استخدام جرعات كبيرة للتأكد من استئصال الأعداد الكبيرة من الجراثيم التـــي دخلت إلى مقرات تكون دائماً عقيمة، وأما تفاصيل ممارسة الوقاية الكيميائية فتوجد في أجزاء أخرى.

إن المحاولات لاستعمال الأدوية روتينياً في مجموعة معرضة لاختطار العدوى بمجال من المكروبات، مثل، الالتهاب الرئوي عند المرضى الفاقدي الوعي أو في فشل القلب Failure، وعند الولدان بعد ولادة متعثرة وعند المرضى الذين يستخدمون القثطرة البولية لفترة طويلة لم تفشل فقط بل شجعت في بعض الأحيان العدوى بمكروبات أقل حساسية للمضادات الحيوية. أما المحاولات الروتينية لمنع العداوى الجرثومية الثانوية للعدوى بالفيروسات، مثل، عدوى المسالك التنفسية والحصبة، فلم تكن ناجحة بما يكفي لترجّيح العيوب المتمثلة في الحساسية للأدوية والعدوى بمكروبات مقاومة للمضادات الحيوية، ومن الأفضل عموماً في هذه الحالات أن يكون الشخص يقظاً للمضاعفات ثم يعالجها بقوة بدلاً من محاولة الوقاية من حدوثها.

الوقاية الكيميائية في الجراحة
CHEMOPROPHYLAXIS IN SURGERY

إن القواعد التـــي تحكم استعمال مضادات المكروبات في هذا السياق هي كما يلي:

الوقاية الكيميائية مبررة Chemoprophylaxis is justified:

- عندما يكون اختطار العدوى مرتفعاً لوجود أعداد كبيرة

[8] تُحدَث حمى الروماتيزم Rheumatic بوساطة عدد ضخم من أنماط العقديات من المجموعة A وتُعَدّ المناعة من النمط النوعي. وإن معاودة الهجمات شائعة بسبب العدوى بالذراري المختلفة من هذه العقديات، وجميعها حسَّاسة للبنسلين ولذلك تُعَدّ الوقاية الكيميائية فعالة. إن سبب التهاب كبيبات الكلى الحاد acute glomerulonephritis هو العقديات من المجموعة A أيضاً. ولكن تسببه أنماط قليلة فقط، لذا تكون المناعة الطبيعية أكثر ميلاً للحماية في الواقع فإن الهجمات الثانية نادرة. ولذا لا تستخدم الوقاية الكيميائية chemprophylaxis.

من الجراثيم في الحشا الذي تجري فيه العملية مثل: الأمعاء الغليظة.

- عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن العواقب كارثية مثل: التهاب المفاصل الصناعية أو التهاب صمامات القلب الطبيعية بعد ظهور عابر للجراثيم في الدم بعد علاج الأسنان.
- عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد في أعداد كبيرة من المرضى أن مزايا الوقاية تتفوق على المخاطر. مثل: جرعة واحدة للوقاية من المكورة العنقودية في حالة الفتق الذي لم تحدث فيه مضاعفات وجراحة الثدي. ولكن تظل هذه الاستطبابات موضع خلاف.

مضادات المكروبات التـــي يجب اختيارها Antimicrobials should be selected يجري الاختيار مع معرفة العوامل الممرضة المحتملة في موقع الجراحة وحساسيتها السائدة لمضادات المكروبات.

مضادات المكروبات التـــي **يجب إعطاؤها Antimicrobials should be given** يجب أن يكون الإعطاء عبر الوريد والعضلات أو عند اللزوم عن طريق المستقيم مع بداية التخدير وليس لأكثر من 48 ساعة. وبجرعة واحدة قبل العملية، عندما تعطى عند بداية التخدير، فقد ظهر أنها تعطي تغطية مثلى في العديد من العمليات المختلفة وفيما يلي بعض الأمثلة المحددة:

1. *جراحة المستقيم والقولون Colorectal Surgery* ثمة اختطار مرتفع للعدوى بالأشريشيا القولونية، والمطثيات، والعقديات والعصوانيات التـــي تقطن الأمعاء، وما يستعمل عموماً هو السفالوسبورين مع الميترونيدازول أو البزيلبنيسيلين مع الجنتاميسين.
2. *جراحة الاثنا عشري (العفج) والمعدة Gastro duodenal Surgery* يحدث نمو مكروبات الأمعاء في المعدة عندما يقل إفراز الحمض. كما في حالة سرطان المعدة ويعد استخدام مضادات الحموضة في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات مستقبلات الهستامين (2) (H_2-receptor) أو بعد الجراحة المعدية السابقة (عادة ما يكفي أحد السفالوسبوينات).
3. *الجراحة النسائية Gynaecological Surgery* يحتوي المهبل العصوانيات Bacterioides واللاهوائيات الأخرى والعقديات والقولونيات (وفي كثير من الأحوال يستخدم الميترونيدازول وأحد السفالوسبورينات).
4. *بتر الساق Leg amputation:* ثمة اختطار من حدوث موات غازي Gas angrene في طرف مصاب بالإقفار chaemia ونسبة الوفاة عالية، يعطى البنـــزيل بنيسلين أو الميترونيدازول للمصابين بالتحسس للبنسلين.
5. *زرع المفاصل الصناعية Insertion of prosthetic joints* تبرر الوقاية الكيميائية بسبب العدوى (بالمكورة العنقودية الذهبية والعنقوديات التـــي لا تنتج المخثرة coagulase والقولونيات، وتعنـــي بصورة قاطعة أن المفصل الصناعي والصمام أو الأوعية يجب تغييرها، يستخدم العديد من الوصفات في هذه الحالة مع تضمين دواء فانكومايسين عندما يكون معدل وقوع المقاومة لدواء الميثيسيلين (MRSA) مرتفعاً. إنّ جرعة واحدة قبل العملية من مضادات حيوية مناسبة لها عمر نصفي لعدة ساعات (مثل: كيفوتاكسيم Cefotaxime) تكون كافية. ولكن عند استخدام مضادات لها عمر نصفي قصير (مثل: فلوكلوكساسيلين Flucloxzcillin) يجب إعطاء عدة جرعات في خلال 24 ساعة.

المشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات Problems with Antimierobial drugs

المقاومة RESISTANCE

إنّ مقاومة المكروبات لمضادات المكروبات مسألة في غاية الأهمية، إذ طغت السلالات المقاومة على السلالات الحساسة. ولذا قد يصبح الدواء الهام جداً غير مجد، وكما يقول شكسبير[9]:

[9] مالفوليو Malvolio في الليلة الثانية عشر، الفصل 2 المشهد 5، لشكسبير

"يولد بعض الناس عظيماً، ويحقق بعضهم العَظَمة ويُفْرَض على بعضهم الآخر العَظَمة".

إذاً فإن بعض المكروبات قد تكون مقاومة طبيعياً (مولودة بالمقاومة) أو تصير مقاومة عن طريق الطفرة (تبلغ المقاومة) أو تكون المقاومة مفروضة عليها بنقل بلازميد Plasmid وعوامل وراثية جوّالة قد تكون سائدة بدرجة كبيرة في مجموعة سكانية، بانتشار مكروبات تحمل جينات مقاومة في وسط أنواع من الجراثيم.

وقد يحدث ذلك بنثر مورثات المقاومة وسط أنواع مختلفة من الجراثيم ولما كانت السلالات المقاومة تُنتقى باستخدام مضادات المكروبات في أوساط السكان، فإن المضادات الحيوية هي المجموعة الدوائية الوحيدة التـي تغير الأمراض الحقيقية التـي يعانـي منها الأفراد الذين لا يتلقون العلاج.

انتشرت مشكلات مقاومة المضادات في أثناء العقد الأخير في معظم أقطار العالم. تقتصر بعض المكروبات المقاومة حالياً بصفة رئيسية على نـزلاء المستشفيات مثل: المكورة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسلين (MRSA)، والمكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين (VRE)، والقولونيات التـي تنتج إنزيمات بيتا لاكتاماز الواسعة الطيف. تحدث الأخرى عموماً العداوى خارج المستشفى مثل: *المكورة العقدية الرئوية المقاومة للبنسلين وعصيات السل* المقاومة لعدة مضادات. تراكم البينات وتشير إلى أن نتائج العدوى بالجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية عموماً أضعف من نتائج العدوى بسلالات حساسة للمضادات الحيوية، وأما تكلفة العلاج والبقاء في المستشفى فهي أكبر.

آلية المقاومة Mechanisms of resistance: تعمل المضادات الحيوية كما يلي:

- *الذراري أو السلالات المقاومة طبيعياً* ***Naturally resistant strains*** تمتلك بعض الجراثيم مقاومة طبيعية لصنف معين من المضادات الحيوية مثل: القولونيات وكثير من الجراثيم الأخرى السلبية الغرام التـي لها غشاء خارجي يحمي جدار الخلية من مفعول أنواع معينة مثل البنسلينات والسيفاسبورينات، أما الجراثيم اللاهوائية الاختيارية مثل: *الأشريكية القولونية* فليس لديها المقدرة على اختزال مجموعة النترو في الميترونيدازول، ولذا تظلُّ في شكل غير نشط في أثناء العلاج، يقضى على المكروبات الحساسة طبيعياً وتتكاثر الجراثيم وتملأ الفراغ الإحيائي الناشئ حديثاً بالدواء.
- *الطفرة الطبيعية* *Spontaneous Mutation* ينجم عن الطفرة مكروبات لها آليات جديدة لمقاومة المضادات الحيوية. أما إذا كانت هذه المكروبات حية وبوجود مضاد المكروبات فإنها تتكاثر إنتقائياً ويكون لها السيطرة في النهاية كما في الحالة السابقة.
- *انتقال الجينات من مكروبات أخرى* *Transmissions of genes form other organisms* هذه أهم آلية وأكثرها حدوثاً. إذ تنتقل المواد الوراثية في شكل *بلازميدات* وهي عبارة عن خيوط دائرية مجدلة من الدنا (DNA) الموجودة خارج الصبغيات، وتحتوي جينات لها القدرة على التحكم بعمليات استقلابية متعددة تتضمن تكوين إنزيمات *البيتالاكتاماز* (يهدم بعض البنسلينات والسفالوسبورينات)، وإنزيمات تبطل نشاط الغليكوزيدات، وقد تنتقل الجينات عن طريق ملتهم الجراثيم (الفيروسات التـي تصيب الجراثيم ولاسيما في حالة المكورات العنقودية).

تكون المقاومة عموماً عبر إنتاج إنزيمات تغير المضادات الحيوية مثل: الأمينوغليكوزيدات التـي تضاف لها مجموعة الفسفات، والبيتالاكتام التـي تحلمه Hydrolyse البنسلينات. تتضمن الآليات الأخرى تقليل المرور عبر إنقاص مرور الدواء إلى الخلية الجرثومية مثل: مقاومة *مكروب الزائفة الزنجارية* *Pseudomonas aervginosa* للمضاد الحيوي الذي يدعى Imipenem وتحوير المقر المستهدف (مثل: مقاومة المكورة العنقودية للميتيسيللين) وتفادي المسالك الاستقلابية المثبطة (مثل: مقاومة كثير من الجراثيم للتري ميتوبريم).

يمكن تحقيق تقليل المقاومة لمضادات المكروبات كما يلي: Limitation of resistance to antimicrobials may be achieved by

- تفادي الاستعمال غير المميز عبر ضمان دواعي الاستعمال،

Shakespeare (1616 – 1564.

والجرعة، ومدة العلاج الملائمة.

- استعمال أكثر من مضاد في الظروف الملائمة مثل: السل.
- مراقبة معدلات المقاومة في المستشفيات أو المجتمع (تغيير المضادات الحيوية المنصوص عيها اعتماداً على الملاحظة والتجريب عندما ترتفع معدلات انتشار المقاومة). والقيام برقابة جيدة على العداوى في المستشفيات (مثل: تحديد حاملي المكروب والاهتمام بتطهير أيدي العاملين بالعنابر) لمنع انتشار الجراثيم المقاومة.
- تقييد استعمال الدواء الذي يكتنف الاتفاق بين الأطباء المعالجين واختصاصي الأحياء الدقيقة، أي تأخير ظهور المقاومة بتحديد استعمال المضاد الحيوي الجديد طالما كانت الأدوية الأخرى من المجموعة نفسها فعالة، وقد يكون تقييد الاستخدام ضرورياً عندما يودي لعدم تشجيع نمو السلالات المقاومة.

مع أن مختبرات التشخيص السريري تبلِّغ عن اختبارات حساسية المكروبات للمضادات الحيوية على أنها "حساسّة" أو "مقاومة" لمضاد حيوي محدد إلا أن ذلك لا يعدُّ تكهناً قاطعاً بالاستجابة الإكلينيكية (السريرية). أما في حالة إصابة شخص معين بالعدوى فثمة متغيرات مثل امتصاص الدواء ونفاذه لمقر العدوى وفاعليته عندما يصل للمقر (يتأثر باتجاه البروتين في الدم، والباهاء (pH)، وتركيز الأوكسجين، والحالة الاستقلابية للجرثوم الممرض، وتحديد موقع المكروبات عبر الخلايا، وتركيز المكروبات) وهذا يغير بقوة إمكانية أن يكون الدواء مؤثراً وفعّالاً.

العدوى الإضافية SUPERINFECTION

عادة ما يوجد كبت لجزء من نبيب الجراثيم الموجودة طبيعياً في الجسم والتـــي تكون حساسة للمضاد الحيوي عند استخدام أي دواء مضاد حيوي. وفي كثير من الأحيان لا يحدث ذلك آثاراً مرضية، ولكن يتكاثر الجرثوم أحياناً بالمقاومة للمضاد الحيوي، وبعد تحريره من المنافسة، للمدى الذي يسمح بتأسيس العدوى. (أما المكروبات الرئيسية المسؤولة فهي: *المُبَيِّضَة البيضاء* *candida albicans* والزوائف pseudomonads. ولكن التقييم المتأنـــي لحالة المرض ضروري جداً، لأن مجرد وجود تلك المكروبات في عينات فحص أخذت من مقر قد تكون هذه المكروبات متعايشة فيه لا يعنـــي بالضرورة أنها تسبب مرضاً.

التهاب القولون المرتبط بالمضادات الحيوية (أو المرتبط *بالمَطَثِّيَّة العسيرة*) Antibiotic-associated (or *Clostridium difficile*) colitis هو مثال للعدوى الإضافية تحدث هذه العدوى الإضافية نتيجة لتغير نبيت الجراثيم الموجودة عادة في الأمعاء، الذي يسمح بتكاثر *المَطَثِّيَّة العسيرة*، التـــي تطلق عدداً من الذوفانات (السموم) التـــي تحطم الغشاء المخاطي للأمعاء وتعزز إخراج السوائل. إنّ جميع المضادات الحيوية تقريباً لها المقدرة على التسبب بهذه الحالة، ولكن الأدوية التـــي يشار إليها عموماً هي السفالوسبورينات المحقونة، والأموكسيسيلين والأمبسلين. وأما الكليندامايسين الذي قلّ استعماله الروتينـــي الآن فيميل كثيراً جداً لإحداث هذا التأثير. ويأخذ شكل التهاب قولون حاد، غير نوعي (التهاب القولون الغشائي الكاذب) مع إسهال يحوي الدم والمخاط المصحوب بآلام بالمعدة، وازدياد كريات الدم البيضاء وفقد السوائل. إنّ استخدام الدواء في الأسابيع الثلاثة الأخيرة، وحتـــى في حال إيقاف العلاج يجب أن ينبه الطبيب المعالج للتشخيص الذي يمكن تأكيده بالمظاهر النموذجية في منظار السين والمستقيم، وبالكشف عن ذيفان *المطثية العسيرة* في البراز. عادة ما تستجيب الحالات المعتدلة لإيقاف المضاد الحيوي المسبب للحالة. ويسمح بإعادة تأسيس الجراثيم الطبيعية في الأمعاء. أما الحالات الخطيرة فتستحق العلاج بالمترونيدازول فموياً.

العدوى الانتهازية Opportunistic Infection تظهر عند المرضى المنقوصي المناعة، أو الذين انخفضت دفاعاتهم المرتبطة بالخلايا البلعمية (Phagocytic) بسبب المرض مثل: الإيدز وانخفاض الغاما غلوبولينات وابيضاض الدم Leukaemia، أو بتأثير الأدوية مثل: الأدوية السامة للخلايا cytotoxic والستيرويدات الكظرية Adrenal steroid. تتعلق هذه العداوى بمكروبات قلّما تُحدِث أو لا تُحـــدِث البتة مرضاً سريرياً في

الجدول 1.11: المعطيات المرجعية حول أدوية الاختيار المضادة للمكروبات.

الكائن الحي المُعدي Infecting organism	دواء (أدوية) الاختيار الأول	الأدوية البديلة
المكورات الإيجابية الغرام Gram-positive cocci		
المكورة المعوية* Enterococcus		
التهاب شغاف القلب endocarditis أو عدوى أخرى وخيمة	بنزيل البنسلين أو أموكسيسيلين + جنتاميسين، أو ستربتوميسين	فانكوميسين + جنتاميسين أو ستربتوميسين، أو لينيزوليد linezolid
عدوى السبيل البولي غير المصحوبة بمضاعفات	أموكسيسيلين	كينولون quinolone
العنقودية الذهبية* أو العنقودية البشروية epidermidis		
غير المنتجة للبنسليناز	بنزيل البنسلين أو فينوكسي ميثيل البنسلين	سيفالوسبورين أو فانكوميسين أو ميروبينيم أو إريثروميسين
المنتجة للبنسليناز	فلوكلوكساسين flucloxacillin	سيفالوسبورين أو فانكوميسين أو كوأموكسيكلاف أو ميروبينيم أو إريثروميسين
المقاومة للميثيسيلين methicillin resistant	فانكوميسين ± جنتاميسين ± ريفامبيسن	كوتريموكسازول أو تتراسيكلين أو كينولون أو فوسيدات الصوديوم أو ريفامبيسين
العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes (المجموعة A والمجموعتان C وG	بنزيل البنسلين أو فينوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	إريثروميسين أو سيفالوسبورين أو فانكوميسين أو كليندامايسين (الأخير من أجل التهاب اللفافة النخري necrotizing fasciitis
العقدية مجموعة B	بنزيل البنسلين أو أموكسيسيلين	سيفالوسبورين أو فانكوميسين أو إريثروميسين
العقدية، المجموعة المخضّرة viridans (التهاب الشغاف)	بنزيل البنسلين ± جنتاميسين	فانكوميسين أو سيفالوسبورين
العقدية، اللاهوائية anaerobic	بنزيل البنسلين	ميترونيدازول أو سيفالوسبورين أو كليندامايسين أو فانكوميسين
التهاب الرئة بالعقدية* (العقدية الرئوية)	بنزيل البنسلين أو فينوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	إريثروميسين أو فانكوميسين أو سيفالوسبورين أو ريفامبيسين أو (أو كلورامفنيكول لالتهاب السحايا)
المكورات السلبية الغرام Gramnegative cocci		
الموراكسيلّة (البرانها ميلّة النـزلية	كو أموكسيكلاف co-amoxiclav	إريثروميسين أو تتراسيكلين
داء السيلان بالنيسريا* Nisseria gonorrhoeae (المكورة البنية gonococcus)	أموكسيسيلين (+بروبنسيد) أو كينولون أو سيفترياكسون	سبكتينوميسين أو سيفيكسيم أو سيفوتاكسيم
النيسريا السحائية Neisseria meningitides (المكورة السحائية)	بنزيل البنسلين	سيفوتاكسيم أو كلورامفنيكول
العصيات الإيجابية الغرام Gram-Positive bacilli		
العصيّة الجمرية Bacillus anthracis (الجمرة الخبيثة anthvax)	بنزيل البنسلين، سيبروفلوكساسين	إريثروميسين أو تتراسيكلين؛ للوقاية، سيبروفلوكساسين فمويا لمدة 60 يوماً (شكل إنشاقي) أو 7 أيام (شكل جلدي)
المطثية العسيرة Clostridium difficile (التهاب القولون الغشائي الكاذب	ميترونيدازول (فموياً)	فانكوميسين (فموي)
المطثية الحاطمة Clostridium perfringens (الغنغرينة الغازيّة Gas gangrene	بنزيل البنسلين	ميترونيدازول أو كليندامايسين
المطثية الكزازية Clostridum tetani (الكزاز tetanus)	بنزيل البنسلين	تتراسيكلين
الوتدية الخناقية Corynebacterium diphtheria (الخناق diphtheria)	إريثروميسين	بنزيل البنسلين
الليسترية المستوحدة Listeria monocytogenes (داء الليستريات listeriosis)	أموكسيسيلين ± جنتاميسين	تريميثوبريم - سلفاميثوكسازول

الجدول 1.11: تابع

العصيات المعوية السلبية الغرام Enteric Gram-negtive bacilli		
العصوانية* Bacteroides	بنـــزيل البنسلين	ميترونيدازول أو كليندامسين
الذراري الفموية البلعومية oropharyngeal strains الذراري المعدية المعوية	ميترو نيدازول	كو أموكسيكلاف أو كليندامسين أو ميروبينيم
العطيفة الصائمية* Campylobacter jejuni	إريثروميسين أو كينولون	تتراسيكلين
الأمعائيات* Enterobacteriaceae مثلاً: الإيشريكية القولونية * الكلبسيلا الرئوية* أنواع المتقلبة* Proteus الأمعائيات المرياحة* Enterobacter aerogenes		
إنتان الدم من السبيل البولي السفلي lower urinary tract septicaemia	كينولون أو سيفالوسبورين فموي، جنتاميسين أو سيفوركسيم أو سيفوتاكسيم	أموكسيسيلين أو تريميثوبريم أو ميروبينيم
الملوية البوابية* Helicobacter pylori	أموكسيسيلين + كلاريثروميسين + ميترونيدازول (مع الأوميبرازول)	أموكسيسيلين + مترانيدازول + شيلات البزموت أو تتراسيكلين + كلاريثروميسين
السلمونيلّة التيفية* (العمى التيفية)	كينولون	كلورامفيكول أو كو-تريموكسازول أو أموكسيسيلين أو سيفترياكسون
السلمونيلات الأخرى*	كينولون	أموكسيسيلين أوكو تريموكسازول أو كلورامفنيكول أو سيفترياكسون
الشيغيلّة* اليرسنية الملهبة للمعى والقولون* yersinia enterocolitica	كو تريموكسازول	كينولون أو جنتاميسين أو تتراسيكلين
(داء اليرسنيات yeriniosis) اليرسنية الطاعونية yersinia pestis (الطاعون plague)	ستربتومبيسين أو جنتاميسين	تتراسيكلين؛ للوقاية، سيبروفلوكساسين
العصيات الأخرى السلبية الغرام		
البورديتيلة الشاهوقية* Bordetella pertussis (الشاهوق/السعال الديكي whooping cough	إريثروميسين	أمبيسيلين
البروسيلة (داء البروسيلات brucellosis	تتراسيكلين + ستروبتوكيسين	كو تريموكسازول أو ريفامبيسين + تتراسيكلين؛ وللوقاية، سيبروفلوكساسين
المُغَمَّدَة Calymmatobacterium الورام الحبيبـي (الورم الحبيبـي الأربـي Granuloma iguinale)	تتراسيكلين	ستربتوميسين أو جنتاميسين أو كو تريموكسازول
الفرنسيسيلة التولارية Francisella tularensis (التولاريمية tularemia)	ستربتوميـسين أو جنتاميـسين	للوقاية، سيبروفلوكساسين
المغزلية* Fusobacterium	بنـــزيل البنسلين	مترونيدازول أو كليندامسين أو كو أموكسيكلاف
الغاردنريلّة المهبلية (التهاب المهبل الجرثومي)	مترونيدازول فموي	كليندامسين موضعي أو مترونيدازول، أو كليندامسين فموي أو أموكسيسيلين
المستدمية الدوكرية* haemophilus (القريح/القرح اللّين chancroid)	إريثروميسين	كينولون
المستدمية النـــزلية* التهاب السحايا، التهاب لسان المزمار epiglottitis التهاب المفاصل والعداوى الخطيرة الأخرى.	سيفوتاكسيم أو سيفترياكسون أو أموكسيسيلين	سيفوروكسيم (ولكن ليس لالتهاب السحايا) أو كلورامفنيكول
العداوى التنفسية العليا والتهاب القصبات	أموكسيسيلين	كو أموكسيكلاف أو سيفوروكسيم
الفيلقية المستروحة Legionella pneumphila (داء الفيالقة Legionnaires disease)	إريثروميسين ± ريفامبيسين	كينولون ± ريفامبيسين
الباستوريلّة القتّالة Pasteurella multiceda (من عضات الحيوانات)	بنـــزيل البنسلين	كو أموكسيكلاف أو سيفالوسبورين

الجدول 1.11: تابع

الزائفة الزنجارية* Pseudomonas aeruginosa عدوى السبيل البولي	كينولون	تيكارسيلين أو بيراسيلين piperacillin أو ميزولوسيلين mezlocillin
العداوى الأخرى	تيكارسيلين أو ميزلوسيلين، أو بيراسيلين أو جنتاميسين أو أميكاسين	سيفتازيديم أو ميروبينيم
الضمة الكوليرية vibrio cholera (الكوليرا)	تتراسيكلين	كينولون
العصيات الصامدة للحمض Acid-fast bacilli		
المتفطرة السلية*	إيزونيازيد + ريفامبيسين + بيرازيناميد + إيثامبوتول أو ستربتوميسين	كينولون أو سيكلوسيرين أو كابريوميسين أو حمض بارا أمينو ساليسيلك أو إيثوناميد
المتفطرة الجذامية (الجذام)	دابسون + ريفامبيسين ± كلوفازيمين	إيثو ناميد أو سيكلوسيرين.
الشعيّات Actinomycetes الشعية الاسرائيلية داء (الشعيات actinomycosis)	بنـــزيل البنسلين	تتراسيكلين
النوكاردية Nocardia	كو تريموكسازول	أميكاسين أو أمينوسيكلين أو ميروبينيم
المتدثرات Chlamydiae		
المتدثرة الببغائية Chlamydia psittaci (الداء الببغائي psittacosis، داء الطيور ornithosis)	تتراسيكلين	ماكروليد أو كلورامفنيكول
المتدثرة الحثرية Chlamydia trachomatis		
التراخوما	آزيثروميسين	تتراسيكلين (موضعي مع فموي أو سلفوناميد (موضعي مع فموي)
التهاب الملتحمة الاشتمالي inclusion conjunctivitis	إريثروميسين (فموي أو في الوريد)	سلفوناميد
التهاب الرئة pneumonia	إريثروميسين	سلفوناميد
التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم	آزيثروميسين أو دوكسي سيكلين doxycyline	إريثروميسين أو أوفلوكساسين
الورم الحبيبـــي اللمفي المنقول جنسياً lymphogranuloma venereum	تتراسيكلين	إريثروميسين
الالتهاب الرئوي بالمتدثرة Chalmydia pneumonia (ذرية TWAR)	تتراسيكلين	ماكروليد، الإريثروميسين
الإيرليخية Ehrlichia: Ehrlichia challeemis	دوكسي سيكلين	
المفطورة Mycoplasma		
المفطورة الرئوية	إريثروميسين أو تتراسيكلين أو كلاريثروميسين أو ازيثروميسين	كينولون
المُيَوَّرة الحالّة لليوريا ureaplasma urealyticum	إريثروميسين	تتراسيكلين أو كلاريثروميسين
الريكتسية Rickettsia		
حمى كيو، التيفوس typhus	دوكسي سيكلين	كلورامفنيكول أو كينولون
الملتويات Spirochaetes		
البورلية البورغدوفيرية (داء لايم Lime disease)	دوكسي سيكلين أو أموكسيسيلين أو سيفوروكسيم	سيفوروكسيم أو سيفترياكسون أو سيفوتاكسيم أو بنـــزيل البنسلين
البورلية الراجعة (الحمى الراجعة) leptospira	تتراسيكلين	بنـــزيل البنسلين
البريمية (داي البريميات) leptospirosis	بنـــزيل البنسلين	تتراسيكلين
اللولبية الشاحبة Treponema pallidum (الأفرنجي syphilis)	بنـــزيل البنسلين	تتراسيكلين أو سيفترياكسون
اللولبية الرقيقة Treponoma pertenue (الداء العلّيقي Yaws)	بنـــزيل البنسلين	تتراسيكلين

* *قد تكون المقاومة مشكلة؛ ينبغي إجراء اختبارات الحساسية.*

الأشخاص الأسوياء. يجب أن تكون المعالجة من العدوى الممكنة عند هؤلاء المرضى سريعة، وتجرى قبل معرفة نتائج الاختبارات الجرثومية، وتتضمن مجموعة من الأدوية المبيدة للجراثيم التـــي تعطى عن طريق الحقن. تتضمن العداوى في هذا النوع الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية (Pneamocystis Carinii)، وإنتان الدم "الأولي" بمكروبات الأمعاء مثل الإيشيرشيا القولونية والكليبسيلّة التـــي تخترق الغشاء المخاطي للأمعاء وتغزو مجرى الدم مباشرة. قد تكون المقاومات المحلية في الغشاء ضعيفة أيضاً وتسمح بحدوث عداوى انتهازية بعوامل ممرضة ذات إمراضية متدنية في مضيفين أصحاء من ناحية أخرى: وأحسن مثال لذلك عدوى القثطرة الوريدية بالمكورة العنقودية البشروية *staphylococcus epidermidis*.

تقنيع العداوى MASKING OF INFECTIONS

يُعد تقنيع العداوى بالمعالجة الكيمائية احتمالاً مهماً. إذ إنّ المخاطر لا يمكن تفاديها تماماً، ولكن يمكن تقليلها بالاستخدام الذكي للمضادات الحيوية. مثلاً: قد تمنع مجموعة من جرعات البنسلين الكافية لعلاج السيلان gonorrhoea ظهور الطور الأولي والثانوي من الزهري الملتقط في الوقت نفسه دون التأثير على الشفاء، ولا بد من إجراء فحص مصلي للسيفلس بعد ثلاثة شهور من معالجة السيلان gonorrhoea.

أدوية الاختيار Drugs of Choice

يمكن الرجوع إلى (الجدول 1.11) وهو ملخص لأدوية الاختيار المضادة للمكروبات وهو مأخوذ شكلاً ومضموناً من كتاب الخطاب الطبـــي حول الأدوية والعلاجات (الولايات المتحدة الأمريكية 2000م). ويشكر المؤلف رئيس لجنة التحرير وأعضائها على السماح باستخدام المادة العلمية التـــي حُررت للاستخدام في المملكة المتحدة غالباً.

يجب استخدام الجدول ليعزز النص. يمكن ملاحظة بعض الفروق بين النص والجدول لعدم وجود طريقة واحدة لكل عدوى. ولا تتضمن البدائل المقترحة بالضرورة كل الخيارات.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Resources on the World Wide Web

The 'Disease Facts' section of the website of the UK Public Health Laboratory Service (http://www.phls.co.uk/facts/index.htm) is a valuable resource of contemporary background information on the prevalence and epidemiology of infectious diseases and antimicrobial resistance in the UK.

The American FDA website gives background information on resistance with a worldwide perspective: http://www.fda.gov/fdac/features/795 antibio.html

The Path of Least Resistance: the Report of the Standing Medical Advisory Committee of the UK Department of Health, September 1998: http://www.open.gov.uk/doh/smac.htm

Printed resources

Ada G 2001 Vaccines and vaccination. New England Journal of Medicine 345: 1042–1053

Antimicrobial resistance: numerous excellent leading articles and reviews on the causes and control of antimicrobial resistance published in: British Medical Journal 1998; 317: 609–616, 645–674

Colebrook L, Kenny M 1939 Treatment with prontosil for puerperal infections. Lancet 2: 1319 (a classic paper)

Fishman J A, Rubin R H 1998 Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine 338: 1741–1751

Fletcher C 1984 First clinical use of penicillin. British Medical Journal 289: 1721–1723 (a classic paper)

Lowy F D 1998 *Staphylococcus aureus* infections. New England Journal of Medicine 339: 520–532

Kwiatkowski D 2000 Susceptibility to infection. British Medical Journal 321: 1061–1065

Leibovici L, Shraga B, Andreassen S et al 1999 How do you choose antibiotic treatment? British Medical Journal 318: 1614–1616

Lambert H P 1999 Don't keep taking the tablets. Lancet 354: 943–945

Loudon I 1987 Puerperal fever, the streptococcus, and the sulphonamides, 1911–1945. British Medical Journal 295: 485–490

Mackowiak P A 1982 The normal microbiological flora. New England Journal of Medicine 307: 83–93

Ryan E T, Wilson M E, Kain K C 2002 Illness after international travel. New England Journal of Medicine 347: 505–516

12

الأدوية المضادة للجراثيم Antibacterial drugs

الملخص

إنَّ مجال الأدوية المضادة للجراثيم عريضٌ ويمنح الطبيب السريري نطاقاً ينتقي منه، مع معرفة العامل المُمرض أو المُمرضات المشتبهَة أو المُثْبَتَة والعوامل المُمْرضة ذات الصلة بالمرض، ومثال ذلك، الأرجية allergy، والمرض الكلوي. تُناقَش الأدوية المضادة للجراثيم هنا في مجموعات أولاً بحسب مقرّ فعلها المضاد للجراثيم وثانياً بحسب بناها الجزيئية، لأنّه عادةً ما يجري التعامل مع أفراد كل مجموعة بنيوية بطريقة مشابهة في الجسم وتمتلك المجال نفسه من الآثار الضائرة.

يُعَدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً عاماً لهذا الفصل.

التصنيف Classification

تثبيط تخليق الجدار الخلوي
INHIBITION OF CELL WALL SYNTHESIS

البيتا لاكتام β -lactams حيث تحتوي بنيتها حلقة البيتا لاكتام. أمّا التقسيمات الرئيسية فهي:

آ. *البنسيلينات penicillins* التي عادةً ما تتضمن أسماؤها الرسمية "سلّين cillin" أو تنتهي بها.

ب. *السيفالوسبورينات cephalosporins والسيفاميسينات cephamycins* والتي تُميَّز باشتمالِها على "سيف cef" أو "سيف ceph" في أسمائها الرسمية. وقد جرى تقييس جميع هذه الأسماء في المملكة المتحدة UK حديثاً لِتبدأ بالمطلع "سيف cef".

وتتضمَّن الفئات الصغيرة لمركبات البيتا لاكتام:

- الكاربابينيمات carbapenems (ومثالها الميروبينيم meropenem).
- أحاديات الحلقة البيتا لاكتامية monobactams (ومثالها الآزتريونام aztreonam) وكذلك،
- مثبطات البيتا لاكتاماز β –lactamase inhibitors (ومثالها، حمض الكلافولانيك calvulanic acid).

تتضمن مثبطات تخليق الجدار الخلوي الأخرى الفانكوميسين vancomycin والتيكوبلانين teicoplanin.

تثبيط تخليق البروتين
INHIBITION OF PROTEIN SYNTHESIS

الأمينو غليكوزيدات Aminoglycosides. وتُشتَق أسماؤها من المتسلسلة streptomyces (وهي جنس من الجراثيم الشبيهة بالفطريات) وتنتهي بالنهاية "ميسين mycin"، ومثالها التوبراميسين tobramycin. تتضمن المركبات الأخرى الجنتاميسين gentamicin (من *البوغانة الأرجوانية Micro monospora purpurea* وهي ليست من الفطريات، ومن هنا أتت التهجئة "ميسين micin" والأدوية الجزئية التخليق semisynthetic، ومثالها الأميكاسين amikacin.

التتراسيكلينات Tetracyclines حيث يوحي اسمها بأنها ذات بنى مكوَّنة من أربعة حلقات وتنتهي أسماؤها بالمقطع "سيكلين cycline–".

الماكروليدات Macrolides: ومثالها الإريثروميسين erythromycin. يمتلك الكليندامايسين clindamycin (وهو بنيوياً لينكوزاميد lincosamide)، فعلاً مشابهاً وفعالية متراكبة

مضادة للجراثيم.

الأدوية الأخرى تتضمَّن تلك التـي تعمل بتثبيط تخليق البروتين الكينوبريستين quinupristin – والدالفوبريستين dalfopristin، واللينيـزوليد linezolid، والكلورامْفنيكول chloramphenicol وفوسيدات الصوديوم sodium fusidate.

تثبيط تخليق الحمض النووي
INHIBITION OF NUCLEIC ACID SYNTHESIS

السلفوناميدات Sulphonamides. عادةً ما تحتوي أسماؤها على "سلفا sulpha" أو "سلفا sulfa". تثبط هذه الأدوية وكذلك التريميثوبريم trimethoprim، الذي قد يُولَّف معه، تخليق طلائع الحمض النووي.

الكينولونات Quinolones تتعلّق بنيوياً بحمض الناليديكسيك nalidixic acid؛ تنتهي أسماء معظم الأفراد المُدْخَلَة حديثاً في هذه المجموعة بالنهاية "أوكساسين–oxacin"، ومثالها السيبروفلوكساسين ciprofloxacin. تعمل هذه الأدوية بمنع تكرّر/تنسُّخ الدَنا DNA replication.

الآزولات Azoles تحتوي جميعها على حلقة آزول azole وتنتهي أسماؤها بالنهاية "آزول azole"، ومثالها المِترونيدازول metronidazole. وتعمل بإنتاج مركبات وسطية قصيرة العمر سامّة لدَنا DNA الكائنات الحية الحساسة. يُثبطّ الريفامبيسين rifampicin بوليميراز الرَنا المعتمد على الدَنا DNA-dependent RAN polymerase.

توصَف مضادات المكروبات antimicrobials المقتصرة على استعمالات نوعية محددة، أي للسلّ tuberculosis، وعداوى السبيل البولي، مع معالجة هذه الحالات في الفصل 13.

تثبيط تخليق الجدار الخلوي
Inhibition of cell wall synthesis

مركبات بيتا لاكتام β -lactams

البنسيلينات PENICILLINS

أُنتج بنــزيل البنسلين benzylpenicillin (1942) بوساطة نمو فطريات العَفَن moulds المكنسية penicillium (جنس من الفطريات من فصيلة الطوقيات) في صهاريج عميقة. وخلّقت نواة البنسلين (حمض 6- أمينو بنسلينيك 6-amino-pencillanic acid) عام 1957 وأصبح بالإمكان إضافة سلاسل جانبية متنوعة وصُنّع البنسلينات الجزئية التخليق semisy-nthetic ذات الخصائص المختلفة. لا بدَّ من إدراك عدم امتلاك جميع البنسيلينات للطيف نفسه المضاد للجراثيم، وأنه لا بدَّ من الاختيار بين عدد من البنسلينات تماماً كالاختيار بين مضادات المكروبات من المجموعات البنيوية المختلفة، كما سيتضح لاحقاً.

ترد فيما يلي الأمور العامة للبنسلينات ومن ثم الأدوية الإفرادية بحسب اختلافها عن بعضها.

طرز الفعل Mode of action. تعمل البنسلينات بتثبيط الإنزيمات (البروتينات الرابطة للبنسلين Penicillin Binding Proteins PBPs) المُكتنَفَة في الارتباط المتصالب crosslinking للطبقة الببتيدوغليكانية peptidoglycan من جدار الخلية، والتـي تحمي الجرثوم من بيئته؛ ممّا لا يُمَكّن الخلية الجرثومية من مقاومة المدروج التناضحي ما بين داخلها وبيئتها فتنتبج وتتمَزَّق. ولذا تُعَدّ البنسلينات قاتلة للجراثيم bactericidal وفعّالة فقط ضد الكائنات الحية المتكاثرة multiplying لأن الكائنات الحية الراقدة لا تصنع جداراً خلوياً جديداً في وضع الراحة. ويكون الدفاع الرئيسي للجراثيم ضد البنسلينات بإنتاج إنزيمات، البيتا لاكتاماز β – lactamase، التـي تفتح حلقة البيتا لاكتام وتُنْهي فعاليتها. تتضمَّن الآليات الأخرى الموصوفة تعديل البروتينات الرابطة للبنسلين PBPs وجعلها عاجزة عن ربط مركبات البيتا لاكتام، وإنقاص نفاذية غشاء الخلية الخارجي للجراثيم السلبية الغرام، وامتلاك مضخات pumps في الغشاء الخارجي تزيل جزئيات البيتا لاكتام التـي تتدبَّر دخولها. قد تمتلك بعض الجراثيم، ولاسيما المقاومة عدّة آليات تعمل في تناغم. ترجع المأمونية الملحوظة وكذلك المنسب العلاجي المرتفع للبنسلينات إلى حقيقة أن الخلايا البشرية تفتقد إلى الجدار الخلوي في حين أنها محدّدَة بغشاء الخلية cell membrane. تُظهِر البنسلينات قتلاً للجراثيم

معتمداً على الزمن.

البنسلينات Penicillins	
الضيّقة الطيف Narrow spectrum	
(البنسلينات الطبيعية)	بنـــزيل البنسلين benzylpenicilline، فينوكسي ميثيل البنسلين -phenoxy methypenicillin
البنسلينات المضادة للعنقودية Antistaphylococcal penicillins المقاومة للبيتا لاكتاماز	كلوكساسيلين cloxacillin، فلوكلوكساسيلين flucloxacillin
الواسعة الطيف Broad spectrum	أمبيسيلين ampicillin، أموكسيسيلين amoxicillin، باكامبيسيلين bacampicillin
ميسلينام Mecillinam	بيفميسيلينام pivmecillinam
أحادي الحلقة البيتا لاكتامية Monobactam (فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام فقط)	آزتريونام[1] aztreonam
مضاد للزائفة Anti-pseudominal	
كربوكسي بنسلين Carboxypenicillin	تيكارسيلين ticarcillin
أورايدو بنسلين Ureidopenicillin	بيبراسيلين piperacillin
توليفات البنسلين مع مثبطات البيتا لاكتاماز	كو-أموكسيكلاف co-amoxiclav، بيبراسيلين – تازوباكتام piperacillin-tazobactam، تيكارسيلين – كلافيولانات ticarcillin-clavulanate
الكاربابينيمات Carbapenemes	ميرو بينيم meropenem، إيميبينم – سيلاستاتين imipenem-cilastatin

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics يتخرّب بنـــزيل البنسلين بالحمض المعدي وهو غير ملائم للاستعمال بالفم. تقاوم البنسلينات الأخرى، مثل فينوكسي ميثيل البنسلين، الحمض وتُمتَص في المعى الدقيق العلوي. عادةً ما يكون العمر النصفي $t^1/_2$ للبنسلينات < 2 ساعة. تتوزّع البنسلينات على نحو رئيسي في ماء الجسم وتدخُل جيداً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحايا ملتهبة. تُعَدّ البنسلينات حموضاً ضعيفة وترجع التصفية السريعة من البلازما إلى الإفراز في السائل الأنبوبـــي الكلوي بوساطة آلية نقل الأنيون anion في الكلية. لذا فإن التصفية الكلوية تتعدّى كثيراً معدل الترشيح الكبيـــي glomerular filtration rate (127 مل/دقيقة). ويمكن تأجيل إفراز البنسلين على نحو مفيد بإعطاء البروبنسيد probenecid بالمشاركه معه، والذي ينافسه على آلية النقل بنجاح. ربّما ينبغي إنقاص مقدار جرعات البنسلينات للمرضى المُختلّي الوظيفة الكلوية بدرجة وخيمة.

[1] ليس بنسليناً تماماً ولكنه ذو طيف مشابه وذو مفعول يتضمَّن بعض الفعالية المضادة للزوائف antipseudomonal.

الآثار (التأثيرات) الضائرة Adverse effects. تعد التفاعلات الأرجية الخطر الرئيسي مع البنسلينات. تتضمن الحكة itching، والطفح rashes (أكزيمائي eczematous أو شروي urticarial)، والحمى fever والوذمة الوعائية angioedema. نادراً ما توجد الصدمة التأقية anaphylactic shock (حوالي 1 لكل 10000) وقد تكون قاتلة (حوالي 1 لكل 50000 – 100000 من مقررات المعالجة). وتكون الأرجيات أقل حدوثاً عندما تعطى البنسلينات فموياً وأكثر ميلاً للحدوث مع التطبيق الموضعي. يخلق الفتح الاستقلابـــي لحلقة البيتا لاكتام مجموعة البنسلُويل penicilloyl الشديدة التفاعل والتـــي تتبَلْمَر polymerises وترتبط مع البروتينات النسيجية. لتكوِّن المُعَيِّن المستضدي antigenic الرئيسي. يكتنف التفاعل التأقي anaphylactic أضداد الغلوبولين المناعي IgE النوعية التـــي يمكن تحرّيها في بلازما الأشخاص المتحسّسين susceptible.

ثمّة *أرجية متصالبة cross-allergy* بين جميع الأشكال المتنوعة للبنسلينات، ربما يرجع ذلك جزئياً إلى بناها المشتركة، وجزئياً إلى منتجات تدّركها الشائعة لها جميعاً. ثمّة *أرجية متصالبة جزئية partial cross-allergy* بين البنسلينات والسفالوسبورينات (10% أعظمياً) وتُعَدّ هامّة ولا سيمّا عندما يكون التفاعل تجاه أحد المجموعتين من مضادات المكروب الوذمة الوعائية أو الصدمة التأقية. ويبدو أن الكاربابينيمات carbapenems (ميروبينيم وإيميبينيم –

سيلاستاتين imipenem-cilastatin) وأحادي حلقة البيتا لاكتام monobactam الآزتريونام aztreonam ذات اختطار أقل كثيراً من حيث التفاعلية المتصالبة.

إن القصة المرضية للاستجابة الضائرة السابقة تجاه البنسلين تعدُّ قيِّمة عند محاولة التكهن فيما إذا كان المريض سيتعرض لتفاعل أرجي. يمكن أخذ التفاعلات من النمط العاجل immediate-type reactions كالشرى، والوذمة الوعائية والصدمة التأقية للإشارة إلى الأرجيه، ولكن نفسير الطفح البقعي الحطاطي maculopapular rashes يُعَدّ أصعب. لَمّا كان الدواء البديل موجوداً عادةً فمن الأفضل تجنب البنسلين عندما يوجد شك في الأرجية، مع أنّ الحالة مُشَخَّصَة بدون شك وقد تكون عابرة (راجع أدناه).

عندما يكون تاريخ الأرجية غير جازِم ولابدَّ من وصف البنسلين، فإن وجود أضداد الغلوبولين المناعي IgE في المصل serum يُعَدّ مؤشّراً مفيداً على التفاعلات المتواسَطَة بهذه الأضداد، أي التفاعلات العاجلة (نمط 1). ويمكن كذلك إنجاز إختبار داخل الأدمة intradermal من أجل الأرجية باستخدام مقادير معيارية من مزيج من المُعَيِّن الرئيسي (المُستَقلَب) (بنــزيل البنسيلّلويل المتعدد الليزين benzylpenicilloyl polylsine) والمُعَيِّنات الصغرى (مثل بنـــزيل البنسلين)، الأرجية التفاعل؛ إذ يشير ظهور تفاعل الوهيج flare والانتبار weal إلى استجابة إيجابية. إن حقيقة أن حوالي 10% فقط من المرضى ذوي تاريخ "الأرجية للبنسلين" يستجيبون توحي بأن معظم الموسومين labeled بالأرجية ليسوا متأرجيّن للبنسلين أو ليسوا متأرجيّن لزمن طويل.

تتضمن الآثار الضائرة الأخرى (غير الأرجية) الإسهال بسبب التبديل في النَبيت flora المعوي الطبيعي الذي قد يرتقي *بالمطثية العسيرة* *Clostridium difficile* المتصاحبة مع الإسهال. تُعَدّ قلّة العدلات ncutropenia اختطاراً عند استخدام البنسلينات (أو المضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام) بجرعة كبيرة وعادةً لمدة أطول من 10 أيام. نادراً ما تسبب البنسلينات فقر الدم anaemia، ونادراً جداً ما تسبب انحلال الدم haemolytic، وقلّة الصفيحات thrombocytopenia أو التهاب الكلية الخِلالي interstitial nephritis. توجد البنسلينات بأملاحها الصودية والبوتاسية التـــي يَتَحَتَّم أخذها بمقادير هامة عندما تستخدَم جرعة كبيرة من مضاد المكروب. ينبغي أن يدرك الأطباء هذا المصدر غير المتوقّع من الصوديوم أو البوتاسيوم، ولاسيّما عند المصابين بالداء الكلوي أو القلبـــي. تُسبب التراكيز البلازمية المرتفعة جداً من البنسلينات الاختلاجات convulsions. وقد يسبب إعطاء الكو-أموكسيلاف co-amoxiclav والفلوكلوكساسيلين flucloxacillin بجرعات كبيرة ولمدة طويلة سميّة كبدية عند المسنين.

البنسلينات الضيّقة الطيف
NARROW SPECTRUM PENICILLINS

بنــزيل البنسلين (البنسلين G)
Benzylpenicillin (penicillin G)

يستعمل بنـــزيل البنسلين (العمر النصفي 0.5 ساعة) عند الحاجة إلى التراكيز البلازمية المرتفعة. ويعنـــي العمر النصفي القصير أنه يجب أن تكون الجرعات، المتباعدة على نحو معقول، ضخمة للمحافظة على التركيز العلاجي. والحمد لله، فإن النسبة العلاجية الضخمة غير الاعتيادية للبنسلين تسمح للتموجات الناتجة بأن تكون قابلة للتحمّل[2]. يُطرح بنـــزيل البنسلين بوساطة الكلية، حيث يُفرَز حوالي 80% على نحو فعّال بوساطة الأنبوب الكلوي وهذا ما يمكن إحصاره بوساطة البروبنسيد probencid، مثلاً لإنقاص تواتر الحقن للأطفال الصغار أو بغية المعالجة بجرعة مفردة كحالة داء السيلان gonorrhoea.

الاستعمالات Uses (راجع الجدول 1.11). يُعَدّ بنـــزيل البنسلين فعالاً جداً ضد *العقدية الرئوية* *Streptococcus pneumoniae* والعقدية الحالة للدم B,A من مجموعة لانسفيلد Lancefiled (*العقدية المقيحّة* *Streptococcus pyogenes*).

---

[2] هل هو من الدهشة عند الجواب الذي يجعل معظم صفوف الطلاب يصمتون عندما يُسألون عن نسبة الغور trough/الذروه peak لدواء يُعطى كل 6 ساعات وعمره النصفي 0.5 ساعة؟ (الجواب: $2^{12} = 4096$).

عادةً ما تكون العقديات المُخَضِّرَة Viridans streptococci حساسة مالَمْ يكن المريض قدْ تناول البنسلين حديثاً. تُعَدّ *المكورة المعوية الغائطية Enterococcus faecalis* أقلّ حساسية، ولاسيما في التهاب الشغاف endocarditis، وينبغي توليف البنسلين مع أحد الأمينوغليكوزيدات، وهو الجنتاميسين gentamicin عادةً. إن هذا التوليف تآزري مالم تكن المكورة المعوية مقاومة جداً للأمينوغليكوزيد؛ وتُعَد مثل هذه الذراري strains أكثر تواتراً عند مرضى المستشفيات وتُمَثِّل صعوبات كبيرة في المعالجة. يستعمل بنـــزيل البنسلين على أنه فعال ضد معظم ذراري *العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus*، ولكن أكثر من 90% منها مقاومة الآن في المستشفى والممارسة المنـــزلية. يُعَدّ بنـــزيل البنسلين الدواء المختار لعداوى *النيسرية السحائية Neisseria meningitidis* (التهاب السحايا وإنتان الدم septicaemia بالمكورة السحائية meningococcal)، *والعصوية الجمرية Bacillus anthracis* (الجمرة الخبيثة anthrax)، *والمطثية الحاطمة Clostridium perfringens* الغنغرينة الغازية gas gangrene) *والكزاز tetani* (الكزاز tetanus)، *والوتدية الخناقيّة Corynebacterium diphtheriae* (الخناق diphtheria)، *واللولبية الشاحبة Treponeuma pallidum* (الزهري suphilis)، وأنواع *البريميّة leptospira* (داء البريميات Leptospirosis) *والشعيّة الاسرائيلية Actinomyces israelli* (داء الشعيّات actinomycosis). وهو أيضاً الدواء المختار *للبورلية البورغدورفيرية Borrelia burgdorferi* (داء لايم Lyme disease) عند الأطفال. تتبايَن حساسية النيسرية البنية Neisseria gonorrhoeae في الأجزاء المختلفة من العالَم، حيث تعد المقاومة سائدة ومنتشرة في بعض هذه الأجزاء.

الآثار الضائرة Advers effects. غير شائعة عموماً، بعيداً عن الأرجية (أنظر سابقاً). لابدَّ من توضيح أن أوّل مضاد حيوي حقيقي مفيد سريرياً (1942) لا يزال في الاستخدام وهو أيضاً من بين المضادات الحيوية الأقل سمية. يظهر اختطار السمية المتعلقة بالجرعة (الاختلاجات) فقط عند المصابين بالتهاب الشغاف الجرثومي، حيث يترافق مطلب الجرعات الكبيرة مع التصفية المنقوصة بسبب التهاب كبيبات الكلى بالمُعَقّد المناعي glomerulonephritis.

المستحضرات وتقدير جرعة الحقن Preparations and dosage for injection يمكن إعطاء بنـــزيل البنسلين بالعضل i.m. أو في الوريد i.v. (بحقن بلعة bolus أو بالتسريب المستمر). ويُعَدّ بنـــزيل البنسلين[3] 600 ميلي غرام كل 6 ساعات كافياً للعدوى الحساسة. يتضح أن هذا غير ملائم في الممارسة المنـــزلية قد يُفَضّل مزيج من بنـــزيل البنسلين وأحد أنواعه الطويلة الأمد (راجع أدناه).

يعطى 7.2 غرام يومياً بالوريد بجرعات مقسَّمَة للعداوى غير الحساسة نسبياً حيث تُحتَجَز الكائنات الحية الحساسة ضمن النسيج اللاوعائي (مثل التهاب الشغاف العدوائي). وعندما يُسَيْطَر على العدوى يمكن التحوّل إلى استخدام طريق الفم بإعطاء فينوكسي ميثيل البنسلين، أو الأموكسيسيلين اللذين يعدّان أكثر امتصاصاً عند البالغين.

يُعَدّ *بروكايين البنسلين procaine penicillin* المُعطى بالعضل فقط ملحاً ثابتاً ويُحَرِّر بنـــزيل البنسلين على مدى 12 – 24 ساعة، بحسب الجرعة المعطاة. وعادةً ما تكون 360 ملي غرام كل 12 – 24 ساعة. لا توجد موافقة عامة على مكانه في المعالجة، ولم يعد يتوافَر في عدد من الدوَل. يفضّل استخدام بنـــزيل البنسلين في معظم العداوى الوخيمة، ولاسيما في البداية، إذ إنّ بروكايين البنسلين لا يعطي تراكيز دموية علاجية لعدة ساعات بعد الحقن وتكون تراكيز الذروة peak أخفض بكثير.

المستحضرات وتقدير جرعة الاستعمال الفموي Preparations and dosages for oral use إن فينوكس ميثيل البنسلين (البنسلين V) مقاوم للحمض المعدي وبذلك يصل إلى تماس الأمعاء الدقيقة حيث يمتص بدرجة متوسطة ويمتص في أحيان كثيرة بطريقة مبهمة عند البالغين. وهو أقل فعالية من بنـــزيل البنسلين ضد النيسرية البنية والسحائية، فهو غير ملائم للاستعمال في داء السيلان gonorrhoea والتهاب

---

[3] 600 ميلي غرام = 1000000 وحدة، 1 ميغا وحدة mega-unit.

السحايا بالمكورات السحائية. وهو بديل مرضٍ لبنـــزيل البنسلين ضد العقدية الرئوية *والعقدية المُقيِّحة Streptococcus pyogenes*، ولاسيما بعد العدوى الحادة الآتية ضمن السيطرة البدئية في المعالجة الوريدية. أما الجرعة فهي 500 ملي غرام كل 6 ساعات.

يفضَّل إعطاء جميع البنسلينات الفموية والمعدة فارغة لتجنُّب تأجيل الامتصاص الناجم عن الطعام.

البنسلينات المضادة للعنقودية

Antistaphylococcal penicillins

تُنتج جراثيم محددة إنزيماتات البتيا لاكتاماز β-lactamases التـــي تفتَح حلقة البيتا لاكتام الشائعة لجميع البنسلينات، فتُنهي بالنتيجة الفعالية المضادة للجراثيم. تتفاوَت إنزيماتات البيتا لاكتاماز في فعاليتها ضد مركبات البيتا لاكتام المختلفة بالسلاسل الجانبية المرتبطة بحلقة البيتا لاكتام والمسؤولة عن معظم هذه التأثيرات بوساطة عرقلة الستياريك/الشحم stearic لإتاحة الدواء إلى المقرات الإنزيماتية الفعالة. فالأدوية التـــي تقاوِم فعل البيتا لاكتاماز العنقودية staphylococcal β–lactamase تمارس مقاومتها بوساطة امتلاكها سلسلة الأسيل acyl الجانبية. وتمتلك الأدوية فعالية ضد الجراثيم الأخرى التـــي يُستطَبُّ لها البنسلين، ولكن بنـــزيل البنسلين أكثر فعالية على نحو ملموس ضد هذه الكائنات الحية حتـــى 20 مرّة في حالات المكورات الرئوية، والعقديات الحالة للدم – β والنيسرية. وهكذا، عندما تكون العدوى مختلطة، فمن الأفضل إعطاء بنـــزيل البنسلين والأدوية المقاومة للبيتا لاكتاماز في الحالات الوخيمة.

تتضمن الأمثلة عن هذه العوامل ما يلي:

الفلوكلوكساسيلين Flucloxacillin (العمر النصفي 1 ساعة) يُعَدّ أفضل امتصاصاً من الكلوكساسيلين cloxacillin ولذا يعطي تراكيز دموية أعلى. قد يسبب اليرقان الركودي cholestatic jaundice، ولاسيّما عند استعماله لأكثر من أسبوعين أو للمرضى الذين تجاوزوا 55 عاماً.

الكلوكساسيلين Cloxacillin (العمر النصفي 0.5 ساعة) يقاوم التدرّك بالحمض المَعدي ويُمتَصّ من المعى، ولكن الطعام يتداخل مع امتصاصه بوضوح. لقد سُحِبَ حديثاً من السوق في بعض الدول، بما فيها المملكة المتحدة.

الميثيسيلين Methicillin والأوكساسيلين oxacillin: *ينحصر استعمالهما* الآن في اختبارات الحساسية مخبرياً. يُشير استعراف العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) عند المرضى إلى أن الكائنات الحية مقاومة للفلوكلوكساسيلين والكلوكساسيلين، وجميع المضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام وغالباً إلى الأدوية الأخرى المضادة للجراثيم، ويتطلّب إجراءات خصوصية للسيطرة على العدوى.

البنسلينات الواسعة الطيف

BROAD SPECTRUM PENICILLINS

تمتد فعالية هذه البنسلينات الجزئية التخليق semisynthetic لأبعد من المكورات الإيجابية والسلبية الغرام التـــي تكون حساسة لبنـــزيل البنسلين، وتتضمّن الكثير من العصيات bacilli السلبية الغرام. وهي لا تقاوم إنزيماتات البيتا لاكتاماز وقد نقصت فائدتها بوضوح في السنين السابقة بسبب الانتشار الزائد للكائنات الحية المنتجة لهذه الإنزيماتات.

تُعَدّ هذه العوامل كمبدأ عام، أقل فعالية من بنـــزيل البنسلين ضد المكورات الإيجابية الغرام، ولكنها أكثر فعالية من البنسلينات المقاومة للبيتا لاكتاماز (راجع أعلاه). وهي ذات فعالية مفيدة ضد *المكورات المعوية الغائطية Enterococcus faecalis* والكثير من *ذراري المستدمية النـــزلية Haemophilus influenzae*. إنّ الامعائيات Enterobacteriaceae حساسة بدرجة متفاوتة ويُعَدّ الاختبار المخبري للحساسية هاماً. وإن الفروق بين أفراد هذه المجموعة فارماكولوجية أكثر منها جرثومية.

الأموكسيسيلين Amoxicillin (العمر النصفي 1 ساعة؛ (والمعروف سابقاً amoxycillin) يُعَدّ مضاهئاً بنيوياً للأمبيسيلين وهو أفضل امتصاصاً في المعى (ولاسيما بعد الطعام)، وتنتج الجرعة نفسها ضعف التركيز البلازمي تقريباً. ويعد الإسهال أقل تواتراً مع الأموكسيسيلين مقارنةً مع الأمبيسيلين. تبلغ الجرعة الفموية حوالي 250 ملي غرام كل 8 ساعات؛ وتتوافر

مستحضرات الحقن ولكنه لا يقدّم مزيّة عن الأمبيسيلين. على كل حال يفضّل الأموكسيسيلين للاستخدام الفموي بسبب توافره الحيوي الأكبر وآثاره الضائرة الأقل.

الكو أموكسيكلاف Co-amoxiclav (الأوغمنتين Aug-mentin) *حمض الكلافيولانيك clavulanic acid* هو جزيء بيتا لاكتام ذو فعالية داخلية مضادة للجراثيم ضعيفة ولكنه يرتبط بإنزيمات البيتا لاكتاماز على نحو متعذّر العكس. ولذا يحمي البنسلين على نحو تنافسي، فيقويه ضد الجراثيم التي تعوِّل مقاومتها على إنتاج إنزيمات البيتا لاكتاماز، أي إنَّ حمض الكلافيولانيك يعمل كمثبط "انتحاري suicide". يُصاغ في الأقراص بملحه البوتاسي (يكافئ 125 ملي غرام من حمض الكلافيولانيك) بالتوليف مع الأموكسيسيلين (250 أو 500 ملي غرام)، باسم كو أموكسيكلاف ويعد معالجةً مُرضِيَة لعداوى الكائنات الحية المنتجة للبيتا لاكتاماز، في السبيلين التنفسي والبولي التناسلي urogenital بوضوح. ينبغي استخدامه عندما تكون الكائنات الحية المقاومة للأموكسيسيلين والمنتجة للبيتا لاكتاماز حساسةً له أو مبرهنة بالزرع وتتضمن الكثير من ذراري *العنقودية الذهبية*، والكثير من ذراري strains *الإشريكية القولونية Escherichia coli* وزيادة عدد ذراري *المستدمية النـــزلية Haemophilus influenzae*. وله فعالية مفيدة ضد أنواع الجراثيم المنتجة للبيتا لاكتاماز. يبلغ العمر النصفي 1 ساعة وأما الجرعة فهي قرص واحد كل 8 ساعات.

الأمبيسيلين Ampicillin (العمر النصفي 1 ساعة) يعد حمضاً ثابتاً ويمتص بدرجة متوسطة عند ابتلاعه. تبلغ الجرعة الفموية (250 ملي غرام – 1 غرام) كل 6 – 8 ساعات؛ أو 500 ملي غرام بالعضل أو في الوريد كل 4 – 6 ساعات. ويظهر حوالي ثلث الجرعة في البول دون تبدّل. يتركّز الدواء في الصفراء.

الآثار الضائرة Adverse effects قد يسبب الأمبيسيلين الإسهال ولكن وقوعه (12%) أقل مع الأموكسيسيلين. إنّ الأمبيسيلين والأموكسيسيلين هما أشيَع مضادين حيويين في ترابطهما مع إسهال *المطثية العسيرة Clostridium difficile*، مع أن هذا متعلّق بتواتر استعمالهما أكثر من اختطارهما الضمنـــي في إحداث المرض، وقد يكون أكثر مع حقن السيفالوسبورينات). للأمبيسيلين ومضاهئه قدرة فريدة في إحداث الطفح البقعي macular rash المشابه للحصبة meales أو الحصبة rubella، وعادة ما لا تترافق مع علامات أرجية أخرى. يعد هذا الطفح شائعاً جداً عند المصابين بداء الجهاز اللمفاوي، وتلاحظ كثرة *الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis* والابيضاض اللمفاوي lymphoid leukaemia. ما ينبغي أخذ الطفح البقعي بمعنـــى الأرجية تجاه البنسلينات الأخرى التـــي تميل لإحداث التفاعل الشروي urticarial الحقيقي. ويبدو أن مرضى الفشل الكلوي ومن يتناولون الآلوبورينول لمعالجة فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia أكثر عرضةً أيضاً لطفح الأمبيسيلين. لقد تصاحب اليرقان الركودي cholestatic jaundice مع استخدام الكو أموكسيكلاف حتـــى بعد 6 أسابيع من إيقافه؛ قد يكون حمض الكلافيولانيك هو المسؤول.

الميسيلينام MECILLINAM

البيفميسيلينام pivmecillinam (العمر النصفي 1 ساعة) هو عامل فموي وثيق الصلة مع البنسلينات الواسعة الطيف ولكن مع فعالية مضادة للجراثيم مختلفة بمقتضى امتلاكه إلفةً كبيرة للبروتين الرابط للبنسلين. وهو فعال ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التـــي تتضمن الأمعائيات المنتجة للبيتا لاكتاماز ولكنه غير فعال ضد *الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa* وقريباتها، وضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام. يَتَحَلْمَهُ *البفميسيلينام* في الجسم الحي إلى شكل فعال هو *الميسيلينام mecillinam* (ضعيف الامتصاص عن طريق الفم). ويستعمل لعلاج عدوى السبيل البولي. قد يحدث الإسهال وألم البطن.

أحادي حلقة البيتا لاكتام MONOBACTAM

الآزتريونام Aztreonam (العمر النصفي 2 ساعة) يُعَدّ أول فرد من هذا الصنف من المضادات الحيوية البيتا لاكتامية. وهو فعال ضد الكائنات الحية السلبية الغرام بما فيها *الزائفة*

الزنجارية، *والمستدمية النـــزلية والنيسرية السحائية وداء السيلان* *gonorrhoeae*. يستخدم الآزتريونام لمعالجة إنتان الدم septicaemia وعداوى السبيل البولي المعقدة، وعداوى السبيل البولي السفلي بسلبيات الغرام وداء السيلان.

تتضمن الآثار الضائرة التفاعلات في مقر التسريب، والطفح، والإنـــزعاج المعدي المعوي، والتهاب الكبد وقلّة الصفيحات thrombocytopenia وقلّة العدلات neutropenia. ويبدو أن له احتطاراً ضئيلاً في إحداث أرجية البيتا لاكتام، وقد يستخدم بحذر عند بعض المرضى المتأرِّجين من البنسلين.

البنسلينات المضادة للزوائف
ANTIPSEUDOMONAL PENICILLINS

الكربوكسي بنسلينات Carboxypenicillins

لها الطيف نفسه المضاد للجراثيم عموماً مثل البنسلين (وهي حساسة لمركبات البيتا لاكتاماز)، ولكن لها قدرة إضافية في *تحطيم الزائفة الزنجارية* وأنواع *المتقلبة Proteus* الإيجابية الإندول indole.

التيكارسيلين Ticarcillin (العمر النصفي 1 ساعة) يوجد بالتوليف مع حمض الكلافيولانيك (باسم Timentin)، مما يوفر فعالية أكبر ضد الكائنات الحية المنتجة للبيتا لاكتاماز. يعطى بالعضل أو حقناً وريدياً بطيئاً أو تسريباً وريدياً سريعاً. لاحظ أن التيكارسيلين يوجد كملح ثنائي الصوديوم حيث يُحَرِّر كل 1 غرام حوالي 5.4 ملي مول من الصوديوم الذي ينبغي مراعاته عند معالجة المرضى ذوي الوظيفة القلبية أو الكلوية المُختلّة. تزيل الكربوكسي بنسلينات فعالية الأمينوغليكوزيدات عند إعطاء كلّ من الدوائين في المحقنة نفسها syringe أو في جهاز التسريب الوريدي نفسه.

الأُريدوبنسلينات Ureidopenicillins

وهي مُبْتَكرَة من جزيء الأمبيسلين، مع سلسلة جانبية مشتقة من اليوريا urea. إن مزاياها الرئيسية الزائدة عن الكربوكسي بنسلينات هي نجاعتها الأكبر ضد *الزائفة الزنجارية* وحقيقة أنها أملاح أحادية الصوديوم فتحرر حوالي 2 ملي مول من الصوديوم لكل غرام من مضاد الجراثيم وسطياً (راجع أعلاه) وهكذا تكون أكثر مأمونية حيث ينبغي تجنب حمولة الصوديوم الزائدة على نحو خاص. تتدرّك بالكثير من إنزيماتات البيتا لاكتاماز. يجب إعطاء الأُريدوبنسلينات حقناً وتنطرح في البول على نحو رئيسي. ويُعَدّ التراكم عند ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة أقل من البنسلينات الأخرى إذ إنّ 25% من الأريدوبنسلينات يطرح في الصفراء bile. يتمثّل الملمح غير الاعتيادي لحرائكها في أن التركيز البلازمي يرتفع على نحو غير تناسبـــي/طردي مع تزايد الجرعة، أي إنّها تُظهر *حرائك التشبّع saturation* (*الرتبة صفر*).

توفّر الأُريدوبنسلينات مع الأمينوغليكوزيدات تأثيراً تآزرياً ضد إنتان الدم بالزائفة pseudomonas ولكن إعطائهما في السائل نفسه يزيل فعالية الأمينوغليكوزيد (مثل حالة الكربوكسي بنسلينات، راجع أعلاه).

الآزلوسيلين Azlocillin (العمر النصفي 1 ساعة)، فعال جداً ضد *عداوى الزائفة الزنجارية*، وهو أقل فعالية من الأُريدوبنسلينات الأخرى ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الأخرى وقد سُحِبَ من السوق حديثاً في كثير من الدول.

البيبراسيلين Piperacillin (العمر النصفي 1 ساعة) يملك الفعالية نفسها أو أكثر قليلاً من الآزلوسيلين ضد *الزائفة الزنجارية* ولكنه أكثر فعالية ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الشائعة. وهو متوافر أيضاً كتوليف مع مثبط للبيتا لاكتاماز هو التازوباكتام tazobactam (باسم تازوسين tazocin).

السفالوسبورينات Cephalosporins

استُحصلت السفالوسبورينات أولاً من *فطر رأسية الأبواغ* *Cephalosporium* المُسْتزرَع من قرب مصب مياه المجارير السردينية Sarinian في البحر عام 1945؛ وتعد بُناها الجزيئية وثيقة الصلة بالبنسلين، وقد أدخل الكثير من الأشكال الجزئية التخليق. تتضمن السفالوسبورينات الآن مجموعة من المضادات الحيوية الواسعة الفعالية والقليلة السمية. وسيُستعمَل مصطلح السفالوسبورينات هنا في السياق العام مع أن بعضها يُعَدّ من السيفاميسينات cephamycins بالتحديد، ومثالها السيفوكسيتين cefoxitin والسيفوتيتان cefotetan.

طرز الفعل Mode of action هو ذاته الذي لمركبات البيتا لاكتام β-lactams، أي إن السيفالوسبورينات تُخلّ بتخليق جدار الخلية الجرثومية ولذا فهي مبيدة للجرثوم bactericidal. تُبدي السيفالوسبورينات إبادة للجراثيم معتمدة على الزمن.

يمنح إضافة السلاسل الجانبية المتنوعة إلى جزيء السيفالوسبورين تنوّعاً في الحركية الدوائية pharmacokinetics والفعاليات المبيدة للجراثيم. يمكن حماية حلقة البيتا لاكتام بمناورات بنيوية ينتج عنها مركبات ذات فعالية محسَّنة ضد الكائنات الحية السلبية الغرام؛ وتكون النتيجة الطبيعية الشائعة فقدان مثل هذه العوامل لبعضٍ من فعاليتها ضد الإيجابية الغرام. تقاوِم السيفالوسبورينات هجوم إنزيمات البيتا لاكتاماز ولكن الجراثيم تُنشِئ مقاومة لها بوسائل أخرى. ينبغي مراعاة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) بأنها مقاومة لجميع السيفالوسبورينات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. عادةً ما تُطرَح السيفالوسبورينات دون تبدّل في البول، ولكن بعضها، بما في ذلك السيفوتاكسيم، يكوِّن مستقلباً منـــزوع الأسيتيل desacetyl له بعض الفعالية المبيدة للجراثيم. ويُفرَز الكثير منها على نحو فعال بالأنبوب الكلوي، ويمكن إحصار هذه العملية بالبروبينسيد probenecid. وكمبدأ، ينبغي إنقاص جرعة السيفالوسبورينات عند المرضى الضعيفي الوظيفة الكلوية. إن السيفالوسبورينات عموماً ذات عمر نصفي 1 – 4 ساعات مع وجود استثناءات (فمثلاً العمر النصفي للسيفترياكسون ceftriaxone حوالي 8 ساعات). يسمح التوزع الواسع في الجسم بمعالجة العدوى في معظم الأماكن وتتضمن العظم، والنسيج الرخو، والعضلات والسائل النخاعي CSF (في بعض الحالات). توجد المعطيات الفردية عن السفالوسبورينات في (الجدول 1.12).

التصنيف والاستعمالات Classification and uses. تصنّف السيفالوسبورينات على نحو ملائم في أجيال ذات خصائص حرائكية ومبيدة للجراثيم متشابهة؛ وقد جَعلَت العوامل الأحدَث هذا التصنيف أقل دقةً ولكنه يحتفظ بفائدة كافية لوجوده في (الجدول 1.12).

الآثار الضائرة Adverse effects تعد السفالوسبورينات جيدة التحمل. إن معظم التأثيرات غير المرغوبة الاعتيادية هي تفاعلات أرجية من نمط أرجية البنسلين. ثمّة أرجية متصالبة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات تكتنف حوالي 7% من المرضى؛ وينبغي عدم استخدام السيفالوسبورين إذا أبدى المريض تفاعلاً أرجياً وخيماً أو عاجلاً فيما مضى أو عندما يكون اختبار المصل أو الجلد إيجابياً تجاه أرجية البنسلين. قد يحدث الألم في مقرات الحقن الوريدي أو العضلي. قد تحدث قلّة الصفيحات، وفقر الدم الإنحلالي، وقلّة العدلات، والتهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis أو اختبارات تدل على شذوذ وظيفة الكبد عند الاستمرار بالسيفالوسبورينات لأكثر من أسبوعين ولاسيما بالجرعات الكبيرة؛ وتُعكَس هذه التأثيرات بإيقاف الدواء. قد يؤهب الطيف الواسع من الفعالية لسيفالوسبورينات الجيل الثالث لفرصة العدوى بالجراثيم المقاومة أو *بالمبيضة البيضاء Candida albicans والإسهال بالمطثية العسيرة Clostridum difficile*. يُنجز السيفترياكسون ceftriaxone تراكيز مرتفعة في الصفراء، كملح للكالسيوم، قد يورِّث لحدوث أعراض مشابهة للتحصِّي الصفراوي biliary pseudo- cholelithiasis (تَحَصٍ صفراوي كاذب lithiasis). قد يسبب السيفامَندول cefamandole عَوَز البروثرومبين وتفاعلاً مشابهاً لثنائي السَّلفيرام disulfiram بعد ابتلاع الكحول.

مضادات الجراثيم الأخرى من زمرة البيتا لاكتام Other β-lactam antibacterials

الكاربابينيمات CARBAPENEMS

إن طيف أفراد هذه المجموعة أوسع من جميع مضادات الجراثيم المتوافرة حالياً، وهي مبيدة جراثيم ضد معظم الجراثيم الممرضة الهوائية aerobic واللاهوائية anaerobic الإيجابية الغرام والسلبية الغرام. تقاوم الحلمهة بوساطة معظم إنزيمات البيتا لاكتاماز. تُعَدّ مشابهات الزوائف الكاذبة pseudomonas

الجدول 1.12: السيفالوسبورينات

الدواء	العمر النصفي (ساعة)	الإطراح في البول (%)	تعليق
الجيل الأول			
حقناً Parenteral			
السيفازولين Cefazoiln	2	90	قد يستخدم لعداوى العنقودية ولكنه استُبدل به السيفالوسبورينات الأحدَث
السفرادين Cefradine (فموياً أيضاً)	1	86	
الفموية Oral			
السيفاكلور Cefaclor	1	86	جميعها متشابهة جداً. فعالة ضد المُمرضات التنفسية الشائعة، العقدية الرئوية والموراكسيلّة النـزلية Moraxella catarrhalis ولكنها ذات فعالية ضعيفة ضد المستدمية النـزلية (باستثناء السيفاكلور). فعالة أيضاً ضد الإشريكية القولونية التـي تثبت مقاومتها على نحو متزايد تجاه الأموكسيسيلين والتريميثوبريم. قد تستخدم للعداوى غير المصحوبة بمضاعفات في السبيل التنفسي العلوي والسفلي، والسبيل البولي والنسج الرخوة، وكمعالجة متابعة عندما تأتـي الأدوية الحقنية بعدوى تحت السيطرة
السيفادروكسيل Cefadroxil	2	88	
السيفالكسين Cefalexin	1	88	
الجيل الثانـي			
حقناً Parenteral			
السيفوكسيتين Cefoxitin (سيفاميسين cephamycin) (يُعَد السيفوتيتان cefotetan مشابهاً)	1	90	أكثر مقاومةً لإنزيمات البيتا لاكتاماز من الجيل الأول، وفعالة ضد العنقودية الذهبية، والعقدية المقيِّحة، والعقدية الرئوية، وأنواع النيسريّة، والمستدمية النـزلية وكثير من الامعائيات. يقتل السيفوكسيتين أيضاً العصوانية الهشة Bacteroides fragilis ويُعَد فعالاً في العداوى البطنية والحوضية.
السيفوروكسيم Cefuroxime	1	80	يمكن إعطاء السيفوروكسيم لالتهاب الرئة الشائع المكتسب من المجتمع، سببه الشائع العقدية الرئوية (ليس عندما يكون الكائن الحي المسبب هو *المفطورة الرئوية Mycoplasma pneumoniae، أو الفيلقية Legionella أو المتدثرة Chhamydia*). يستخدم الشكل الفموي cefuroxime axetil أيضاً لمجال من العداوى المُجدولَة لسيفالوسبورينات الجيل الأول الفموية (راجع أعلاه).
السيفامندول Cefamandole	1	75	
الجيل الثالث			
حقناً Parenteral			
السيفوديزيم Cefodizime	3	80	أكثر فعالية من الجيل الثانـي ضد الكائنات الحية السلبية الغرام مع احتفاظها بالفعالية المفيدة ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يستعمل السيفوتاسيم والسيفتيزوكسيم والسيفترياكسون للعداوى الخطيرة مثل إنتان الدم، والتهاب الرئة ولالتهاب السحايا. يستخدم السيفترياكسون أيضاً لداء السيلان وداء لايم Lyme.
السيفوتاكسيم Cefotaxime	1	60	
السيفتازيديم Ceftazidime	2	88	
السيفتيزوكسيم Ceftizoxime	1	90	
السيفترياكسون Ceftriaxone	8	56 (44 بالصفراء)	
الفموية Oral			
السيفيكسيم Cefixime	4	23 (77 بالصفراء)	فعالة ضد مجال من الكائنات الحية والإيجابية الغرام والسلبية الغرام بما فيها العنقودية الذهبية (باستثناء السيفيكسيم)، والعقدية المقيِّحة، والعقدية الرئوية، وأنواع النيسرية، والمستدمية النـزلية والكثير من الأمعائيات (باستثناء السيفبودوكسين). تستخدم لعلاج عداوى السبيل البولي والسبيل التنفسي العلوي والسفلي.
السيفتبوتين Ceftibuten	2		
السيفبودوكسيم بروكسيتيل Cefpdoxime proxetil	2	65 80	

relatives فقط، ذات مقاومة طبيعية أحياناً، أما المقاومة المكتسبة فغير شائعة لجميع الأنواع.

الإيميبينيم Imipenem

تُزال فعالية الإيميبينيم (العمر النصفي 1 ساعة) من خلال الاستقلاب في الكلية إلى منتجات سامة جداً للأنابيب الكلوية؛ إن توليف الإيميبينيم مع السيلاستاتين cilastatin (باسم Primaxin)، مثبط نوعي لثنائي هيدروببتيداز dihydro-peptidase – الإنزيم المسؤول عن استقلابه الكلوي – يمنع إزالة الفعالية والسمية.

يستعمل الإيميبينيم لمعالجة إنتان الدم، ولاسيما الكلوي المنشأ، والعدوى داخل البطن والالتهاب الرئوي المستشفوي. من شروط الإيميبينيم أن يعطى 1 – 2 غرام/يوم تسريباً وريدياً على 3 – 4 جرعات؛ يوصى بإنقاص الجرعات عند اختلال الوظيفة الكلوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد يسبب إنـزعاجاً مَعدياً معوياً يتضمن الغثيان، واضطرابات الدم، والتفاعلات الأرجية، والتخليط confusion والاختلاجات.

الميروبينيم Meropenem (العمر النصفي 1 ساعة) يشبه الإيميبينيم ولكنه ثابت تجاه ثنائي هيدروببتيداز dihydro-peptidase لذا يمكن إعطاؤه بدون السيلاستاتين cilastatin. ينفذ إلى السائل النخاعي CSF ولا يتصاحب مع الغثيان أو الاختلاجات.

المثبطات الأخرى لتخليق جدار الخلية
Other inhibitors of cell wall synthesis

الفانكوميسين Vncomycin

يعمل الفانكوميسين (العمر النصفي 8 ساعات)، وهو "ببتيد سكري glycopeptide" أو "ببتوليد peptolide" على الكائنات الحية المتكاثرة بتثبيط تشكيل جدار الخلية في مقر مختلف عن مضادات الجراثيم البيتا لاكتامية. إنه مبيد جرثومي ضد معظم ذراري المطثيات clostridia (بما فيها *المطثية العسيرة Clostridium difficile*)، وجميع ذراري *العنقودية الذهبية* (بما فيها المنتجة للبيتا لاكتاماز والذراري المقاومة للميثيسللين methicillin)، والعنقوديات السلبية المُخَثِّرَة coagulase، ومجموعة العقديات المُخَضِّرَة viridans وكذلك المكورات المعوية enterococci، أي الكائنات الحية العديدة التـي تسبب التهاب الشغاف.

إنّ الفانكوميسين ضعيف الامتصاص من المعى ويعطى في الوريد للعداوى المجموعية، عندما لا يوجد مستحضر عضلي مرض. يتوزّع على نحو فعّال في نُسُج الجسم ويُزال بالكلية.

الاستعمالات Uses يُعَد الفانكوميسين فعالاً في حالات التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis المتصاحب مع المضاد الحيوي (المُحدَث *بالمطثية العسيرة*، أو بالعنقوديات على نحو أقل شيوعاً) بجرعة 125 ملي غرام كل 6 ساعات بالفم (رغم تفضيل الميترونيدازول بالفم عليه، لأنه فعال مثله وأقل تكلفة). يمكن إعطاء توليفة مع الأمينوغليكوزيد في الوريد في التهاب الشغاف بالعقدية عند المرضى المتأرجّين لبنـزيل البنسلين. يمكن استخدامه أيضاً للعدوى الوخيمة بالعنقوديات ذات المقاومة المتعددة. يستهدي التجريع dosing برصد التركيز البلازمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يعد الضرر السمعي auditory السيئة الرئيسية للفانكوميسين. قد يتحسّن الطنين tinnitus والصمم deafness بإيقاف الدواء. تحدث السمية الكلوية أيضاً والتفاعلات الأرجية. قد يسبب التسريب الوريدي السريع طفحاً بقعياً حطاطياً maculopapular rash ربما بسبب إطلاق الهيستامين (متلازمة "الشخص الأحمر").

التايكوبلانين Teicoplanin يتعلّق بنيوياً بالفانكوميسين ويُعَدّ فعالاً ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يسمح عمره النصفي البالغ 50 ساعة بإعطائه مرة يومياً في الوريد أو بالعضل. يستخدم للعدوى الوخيمة بالجراثيم الإيجابية الغرام التـي تتضمن التهاب الشغاف، والتهاب الصفاق peritonitis عند المرضى الجوّالين ambulatory الخاضعين للدّيال dialysis الصفاقي المزمن. وهو أقل ميلاً لإحداث سمية سمعية أو كلوية من الفانكوميسين، ولكن رصد المصل مطلوب للمرضى المعتلّين على نحو وخيم وذوي الوظيفة الكلوية المتبدّلة لتأكيد

إنجاز التراكيز المصلية بدرجة كافية.

أصبح الانتشار الزائد للمقاومة الهامة سريرياً وكذا نقصان حساسية الجراثيم للفانكوميسين والتايكوبلانين هَمّاً خطيراً حديثاً مع طارئة المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين vancomycin-resistant enterococci (VRE) أو المكورات المعوية المقاومة للببتيد السكري glycopeptide-resistant enterococci (GRE) و*العنقودية الذهبية* المتوسطة المقاومة للفانكوميسين vancomycin-intermediate resistant Staphylococcus aureus (VISA, GISA). لقد جرى التبليغ عن ذرية واحدة فقط من *العنقودية الذهبية* المقاومة للفانكوميسين الموجودة طبيعياً، ولكن بدون شك ستنشأ هذه المقاومات مع الزمن وسيكون مُرَحَّباً بظهور المضاد الحيوي الفعال ضد الجراثيم الإيجابية الغرام ذات المقاومة المتعددة للأدوية، مثل الكينوبريستين guinupristin والدالفوبريستين dalfopristin وكذلك اللينيزوليد linezolid.

يستعمل *السيكلوسيرين cycloserine* للسل tuberculosis المقاوم للدواء (راجع أدوية السل).

تثبيط تخليق البروتين
Inhibition of protein synthesis

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

استُحصل على الستربتوميسين من *المتسللة السنجابية Streptomyces griseus* عام 1944، المستزرَعة من حقل مُسَمَّد عضوياً بكثافة، ومن حَلْق الدجاج أيضاً، وذلك في أحد الأبحاث التـي أعقبها البرهان على النجاعة السريرية للبنسلين. تشابه الأمينوغليكوزيدات بعضها الآخر في طَرْز عملها، وحرائكها الدوائية، وخصائصها العلاجية والسامة. وتعكس الفروق الرئيسية في استخدامها تباين مجال فعاليتها المضادة للجراثيم؛ وتُعد المقاومة المتصالبة متفاوتة.

طرز الفعل Mode of action. تعمل الأمينوغليكوزيدات داخل الخلية بالارتباط مع الريباسات ribosomes بطريقة تجعل تتاليات الحموض الأمينية غير الصحيحة تدخل في سلاسل الببتيد. تكون البروتينات الشاذة الناتجة قاتلة للمكروب، أي إن الأمينوغليكوزيدات مبيدة للجراثيم bactericidal وتبدي قتلاً للجراثيم معتمداً على التركيز.

الحرائك الدوائية Pharmacokinteics. الأمينوغليكوزيدات ذوابة في الماء ولا تعبر أغشية الخلية بسرعة. إن ضعف الامتصاص من المعى يجعل إعطاءها في الوريد أو بالعضل ضرورياً للاستخدام المجموعي وتتوزّع على نحو رئيسي في السائل خارج الخلوي؛ ويُعَدّ الانتقال إلى السائل الدماغي الشوكي (السائل النخاعي) ضعيفاً حتـى عندما تكون السحايا ملتهبة. يبلغ عمرها النصفي 2 – 5 ساعات.

تُزال الأمينوغليكوزيدات دون تبدُّل ولاسيمّا بالترشيح الكبيبـي، وتُنجِز تراكيز مرتفعة في البول. يحدث تراكم هام في قشرة الكلية مالم يوجد مرض مَتْنـي parenchymal كلوي وخيم. ينبغي قياس التركيز البلازمي بانتظام (وعلى نحو متكرر عند المرضى المختلّين كلوياً) ويُعَد الرصد مرتين أسبوعياً تقريباً أمراً جيداً عملياً حتـى إذا كانت وظيفة الكلية طبيعية. ويجب أن يكون الرصد دقيقاً جداً مع المعالجة المطوّلة مثل التهاب الشغاف (جنتامسين gentamicin). ينبغي إنقاص الجرعة لتعويض درجات التباين في اختلال الكلية، بما في ذلك كبر السن الطبيعي. أدّت الدعاوى القانونية الكثيرة جداً من المرضى ضد الأطباء بسبب الإهمال في هذه الساحة إلى دفوعات تعويضية ضخمة، ولاسيما من أجل التسميم الأذنـي ototoxicity.

تقوم الممارسة الحالية على إعطاء الأمينوغليكوزيدات كجرعة يومية مفردة أفضل من جرعتين أو ثلاث جرعات يومياً. تتوافر الحسابات الخوارزمية Algorithms لتهدي مثل هذا التجريع dosing وفقاً لوزن المرضى ووظيفة الكلية، ونحتاج إلى مقايسة تراكيز الغور trough فقط في هذه الحالة. ربما تكون المعالجة بجرعة يومية مفردة أقل سمية أذنية وكلوية من تدابير الجرعة المجزأة، ويبدو أنها بالفعالية نفسها. تُعَدّ التراكيز البلازمية المرتفعة المباشرة الناتجة عن التجريع اليومي المُفْرَدَ ذات ميزة للمصابين بإنتان الدم الحاد، على سبيل المثال، إذ تُبدي الأمينوغليكوزيدات قتلاً للجراثيم معتمداً على

التركيز.

الفعالية المضادة للجراثيم Antibacterial activity. تُعَد الأمينوغليكوزيدات عموماً فعالة ضد العنقوديات والكائنات الحية الهوائية aerobic السلبية الغرام التـــي تتضمن جميع *الأمعائيات* تقريباً؛ وسنشرح الفروق الإفرادية في الفعالية لاحقاً. تتزايد المقاومة الجرثومية للأمينوغليكوزيدات، ولكن تتوزع المشكلة على نحو غير متجانس بالنوعية وبوضوح باكتساب البلاسميدات plasides التـــي تحمل مورثات الترميز coding لتكوين الإنزيماتات المخرّبه للدواء. تندر مقاومة الجنتاميسين في العوامل الممرضة المكتسبة في المجتمع في كثير من مستشفيات المملكة المتحدة.

الاستعمالات، تتضمن ما يلي:

عدوى العصيات السلبية الغرام، ولاسيّما إنتان الدم septicemia، وإنتانات الكلية والحوض والبطن. يبقى الجنتاميسين الدواء المختار ولكن قد يُفَضَّل التوبراميسين tobramycin للعداوى المحدثة *بالزائفة الزنجارية*. يمتلك الأميكاسين amikacin الطيف المضاد للجراثيم الأوسع من الأمينوغليكوزيدات ولكن يفضل إدّخاره للعدوى المتسبِّبة بالكائنات الحية المقاومة للجنتاميسين. لما كانت معدلات المقاومة الموضعية منخفضة فمن الممكن تضمين الأمينوغليكوزيدات كأفضل تدبير علاجي تخميـــي بدئي لمعالجة إنتان الدم الوخيم قبل استعراف الكائن (الكائنات) الحي المُسَبِّب. ويمكن الاستبدال باستخدام مضاد حيوي قوي وأقل سمية عند معرفة نتائج الزرع (48 – 72 ساعة)، وتُعَد السمية نادرة جداً بعد مثل هذا المقرر العلاجي القصير.

- *التهاب الشغاف endocarditis الجرثومي*. ينبغي أن يشمل التوليف المضاد للمكروب من أجل عدوى المكورات المعوية والعقدية والعنقودية في صِمَامات القلب على أمينوغليكوزيد، وهو الجنتاميسين عادةً، وكذلك من أجل معالجة التهاب الشغاف السريري الذي يفشل في إعطاء زرع دم إيجابـــي.
- العداوى الأخرى: السلّ، والتولاريمية tularaemia، والطاعون plague، وداء البروسيلات brucellosis.
- الاستعمالات الموضعية: إنّ النيوميسين neomycin والفراميسيتين سامين جداً للاستخدام المجموعي ولكنهما فعالان للمعالجة الموضعية لعداوى الملتحمة conjunctiva أو الأذن الخارجية. وكثيراً ما يستعملان في توليفات مضادة للجراثيم على نحو انتقائي لإزالة التلوث من أمعاء المرضى الذين يتناولون معالجة مكثفة كابتة للمناعة. يُعطى التوبراميسين tobramycin بالإستنشاق لمعالجة سَوْرات التليف الكيسي cystic fibrosis العدوائية. قد يحدث امتصاص مجموعي كافٍ للتوصية بمقايسة تراكيز المصل عند مثل هؤلاء المرضى.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعَدّ سمية الأمينوغليكوزيد خطرة عندما تكون الجرعة المعطاة مرتفعة أو مع الأمد الطويل، ويُعَدّ الاختطار أكبر عندما تكون التصفية الكلوية غير كافية (بسبب المرض أو العمر)، وبالمشاركة مع الأدوية الأخرى الشديدة السمية الكلوية (مثل مدرات العروة loop diuretics، والأمفوتيريسين anphotericin B) أو عندما يكون المريض مصاباً بالتجفاف dehydrated. قد تأخذ الآثار الضائرة الأشكال التالية:

- تسميم الأذن *Ototoxicity*. قد يحدث ضرر دهليزي vestibular وسمعي auditory، مسبباً فقدان السمع، والدوار vertigo والطنين tinnitis التـــي قد تكون دائمة (راجع أعلاه). قد يعطي الطنين تحذيراً عن ضرر العصب السمعي. تتضمن العلامات الباكرة عن السمية الدهليزية الصداع المتعلق بالحركة، والدوخة dizziness أو الغثيان. يمكن أن يحدث تسميم أذنـــي وخيم بالتطبيق الموضعي، ويتضمن قطرات الأذن ear drops.
- السمية الكلوية *Nephrotoxicty*. تبدّلات متعلّقة بالجرعة والتـــي عادةً ما تكون قابلة للعكس، وتحدث في خلايا الأنبوب الكلوي، حيث تتراكم الأمينوغليكوزيدات. يُدْرَك ضغط الدم المنخفض، ومدرات العروة والعمر المتقدّم على أنها عوامل اختطار إضافية.
- *الإحصار العصبـــي العضلي Neuromuscular blockade*. قد تُخِلّ الأمينوغليكوزيدات بالنقل العصبـــي العضلي

وتفاقم الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis وتوحي به، أو تسبب متلازمة الوهن العضلي العابرة عند ذوي النقل العصبـي العضلي الطبيعي.

- *التفاعلات الأخرى* تتضمَّن الطفح، والشذوذات الدموية، التـي تتضمن تثبيط النقي، وفقر الدم الانحلالي والنـزف بسبب التضاد antagonism مع العامل الخامس V.

الأمينوغليكوزيدات إفرادياً
INDIVIDUAL AMINOGLYCOSIDES

الجنتاميسين يعد فعالاً ضد العصيات الهوائية aerobic السلبية الغرام التـي تتضمن *الإيشريكية القولونية*، *والأمعائية Enterobacter*، والكلبسيلّة Klebsiella، *والمتقلبة Proteus* (السلبية والإيجابية الإندول indole) والزائفة الزنجارية *Pseudmonas aeruginosa*. ينبغي في المعالجة التخمينية الأفضل لإنتان الدم septicaemia توليف الجنتاميسين مع مضاد حيوي من زمرة البتالاكتام أو مع عامل مضاد للاهوائيات antianaerobic مثل المترونيدازول، أو مع كليهما. يُعَدّ الجنتاميسين دواء الاختيار لإنتان الدم الوخيم بسلبية الغرام وهو فعال بالتوليف من أجل الإنتانات البطنية والحوضية. يُوَلَّف الجنتاميسين مع بنـزيل البنسلين في التهاب الشغاف بالعقدية والمكورة المعوية enterococcal ومع البنسلين المضاد للعنقودية في التهاب الشغاف بالعنقودية، ومع الأمبيسلين في التهاب الشغاف بالمكورة المعوية enterococcal (يُوَفِّر التآزر الحقيقي إذ إنّ المكورة المعوية غير مقاومة للجنتاميسين كثيراً).

الجرعة Dose تبلغ 3 – 5 ملي غرام/كيلو غرام من وزن الجسم كل يوم (الجرعة الأكبر لمعظم العداوى الوخيمة) إما كجرعة مفردة أو على ثلاث جرعات مقسمة بالتساوي. أما الحكمة في إعطاء الجرعة المفردة فتمكن في إنجاز تراكيز بلازمية ذروية peak عالية (10 – 14 ملي غرام/لتر، والتـي تترابَط مع النجاعة العلاجية) ووقت أكبر عند التراكيز الغورية trough الأخفض (16 ساعة عند تراكيز < 1 ملي غرام/لتر، مما يتصاحَب مع إنقاص إختطار السمية). قلّما ينبغي أن تتعدى المعالجة 7 أيام. يُزيل مرضى التليف الكيسي الجنتاميسين سريعاً ويتطلبون جرعات أكبر. يعطي الجنتاميسين المطبّق على العين تراكيز قرنية corneal وخلطية مائية فعالة.

التوابرميسين *Tobramycin* يشبه الجنتاميسين؛ وهو أكثر فعالية ضد معظم ذراري *الزائفة الزنجارية* وقد يكون أقل سمية كلوية. كثيراً ما يُعطى عن طريق رذاذة nebulizer لمعالجة سَوْرات exacerbations التليف الكيسي العدوائي المُتَسَبَّب بالزوائف أو *الأمعائيات*.

الأميكاسين *Amikacin* يعد ذا قيمة رئيسية لأنه أكثر مقاومة للإنزيماتات الجرثومية التـي تزيل فعالية الأمينوغليكوزيدات مقارنةً مع الجنتاميسين. ولما كان أكثر تكلفةً فإنه يُدَّخَر لمعالجة عداوى الكائنات الحية المقاومة للجنتاميسين. ينبغي حفظ التراكيز الذروية البلازمية بين 30 – 20 ملي غرام/لتر والتراكيز الغورية trough دون 10 ملي غرام/لتر.

النيتيلميسين *Netilmicin* وهو أمينوغليكوزيد جزئي التخليق يُعَد فعالاً ضد بعض الذراري الجرثومية المقاومة للجنتاميسين والتوبراميسين؛ وتوحي البينة أنه قد يكون أقل سمية أذنية وكلوية.

النيوميسين Neomycin يستعمل موضعياً على نحو رئيسي لمعالجة عداوى الجلد والعين والأذن ويستخدمه بعضهم لإنقاص الحمولة (العبء) الجرثومية bacterial load في القولون في مستحضر للجراحة المعوية، أو فشل الكبد. قد يحدث امتصاص كافٍ عبر الاستخدام الفموي والموضعي ليسبب تضرر العصب القحفي الثامن، ولاسيّما بوجود الخلل الكلوي.

الفراميسيتين *Framycetin* يتشابه مع النيوميسين في الاستخدام والسمية.

الستربتوميسين *Streptomycin* بَطُل كخط الخيار الأول للسل، ويمكن استعماله لقتل الذراري المقاومة من الكائن الحي organism.

السبِيكتينوميسين *Spectinomycin* يُعَد فعالاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام ولكن يتمحوَر استخدامه السريري في داء السيلان gonorrhea عند المرضى المتأرجين من البنسلين، أو لعدوى المكورات البنية gonococci المقاومة لأدوية البتالاكتام.

يوحي النمو الثابت للمكورات البنية gonococci المقاومة، ولاسيّما الذراري المنتجة للبتالاكتاماز بأن السبيكتينوميسين سيستمر بدور هام في هذا المرض، رغم التبليغ عن مقاومة له.

التتراسيكلينات Tetracyclines

للتتراسيكلينات مجال عريض من الفعالية المبيدة للجراثيم وتُعَدّ الفروق بين الأدوية الافرادية صغيرة عموماً.

طرز الفعل Mode of action. تتداخل التتراسيكلينات مع تخليق البروتين بارتباطها مع ريباسات ribosomes الجراثيم ويرجع سبب فعلها الانتقائي إلى قبطها uptake الأكثر بوساطة الجرثوم مقارنة مع الخلايا البشرية. تعد التتراسيكلينات كابحة للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص معظم التتراسيكلينات جزئياً فقط، من السبيل الهضمي، ويبقى ما يكفي من الأمعاء لتعديل النبيت المعوي flora وإحداث الإسهال. تتوزَّع التتراسيكلينات خلال الجسم وتعبُر المشيمة placenta. تُطرَح التتراسيكلينات على نحو رئيسي في البول دون تبدّل وينبغي تجنبها عندما تكون وظيفة الكلية مختلة على نحو وخيم. يُزال الدوكيسيكلين doxycycline والمينوسيكلين minocycline استثنائياً بطرق غير كلوية فَتُفَضَّل للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المختلّة.

الاستعمالات Uses. إنّ التتراسيكلينات فعالة تقريباً ضد جميع الجراثيم الممرضة الإيجابية الغرام والسلبية الغرام، ولكن زيادة المقاومة الجرثومية وانخفاض الفعالية المتأصلة تَحُدّ من استخدامها السريري. وتبقى أدوية الخيار الأول لعدوى المتدثرات chlamydiae، والداء الببغائي psittacosis، والتراخوما (الحَثَر) trachoma، وداء الالتهاب الحوضي pelvic، والورم الحبيبـــي اللمفي المنقول جنسياً venereum (lymphogranuloma)، والمفطورة mycoplasm (الرئوية)، والريكتسيات rickettsiae (حمى كيو Qfever، والتيفوس typhus)، والضمة الكوليرية *Vibrio cholerae* (الكوليرا) والبورليّة borreliae (داء لايم Lyme disease)، والحمى الناكسة) (راجع أدناه من أجل الاستخدام في العدّ أي حب الشباب acne). ومن أشيَع استعمالاتها الأخرى كخط ثانٍ لمعالجة العداوى الصغرى للجلد والنُسُج الرخوة ولاسيّما عند المرضى المتأرجين من مركبات البيتا لاكتام؛ وإن ما يدعو للدهشة أنّ كثيراً من ذراري MRSA لا تزال الآن حساسة التتراسيكلينات في المملكة المتحدة.

وهناك الاستخدام غير المتوقَّع للتتراسيكلين في معالجة نقص صوديوم الدم المزمن بسبب متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) عندما يفشَل حصر restriction الماء. يسبب الديميكلوسيكلين demeclo-ycline حالة من عدم الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار ADH، ربما بتثبيط تكوين وتثبيط فعل الأدينوزرين الأحادي الفسفات الحلقي cyclic Amp في الأنبوب الكلوي. وهو فعال وملائم للاستعمال في SIADH لأن هذا الفعل يعتمد على الجرعة وقابل للعكس reversible.

التفاعلات الضائرة Adverse reaction. تشيع حرقة الفؤاد heartburn، والغثيان والقيء نتيجة تهييج المعدة، وإن محاولات إنقاص ذلك باللبن milk أو مضادات الحموضة antacids تُخِلّ بامتصاص التتراسيكلينات (راجع أدناه). تحدث قلقلة لحركات المعى، بسبب تبديل النبيت المعوي، وكثيراً ما يتطور هذا إلى الإسهال والعدوى الانتهازية (التهاب القولون بسبب المضاد الحيوي أو التهاب القولون الغشائي الكاذب) التـــي قد تكون إضافية أو غير متوقعة. إن اضطرابات السطوح الظهارية، ربما تنجم جزئياً عن عوز معقد الفيتامين B وتنجم جزئياً بسبب العدوى الانتهازية الخفيفة بالخمائر yeasts، وفطريات العفن moulds، وتؤدي إلى ألم الفم والحلق، واللسان الأسوَد المُشَعَّر، وعسر البلع dysphagia والألم المحيط بالشرج perianal soreness. قد تقي مستحضرات الفيتامين B من أعراض السبيل الهضمي أو توقفها.

تؤخذ التتراسيكلينات انتقائياً في الأسنان والعظام النامية للجنين والأطفال، بسبب خصائصها الخالبة لفسفات

الكالسيوم. ويُسَبِّب هذا نقص تنسُّج hypoplasia ميناء السن مع توهُّد pitting وسوء تشكل القرنة (نتوءات فوق تاج الضرس) cusp، وتصبُّغ أصفر أو بنـــي، وتزيد قابلية التسوّس caries. يمكن للمقررات العلاجية حتـــى القصيرة منها أن تكون ضائرة بعد الأسبوع الرابع عشر من الحمل وأثناء الأشهر القليلة الأولى من الحياة. تتطلب الوقاية من التصبغ الدائم للأسنان الأمامية تجنب التتراسيكلينات بدءاً من الشهرين الأخيرين من الحمل وحتـــى 4 سنوات، ولثمانية سنوات من العمر بالنسبة للأسنان الأخرى (أو 12 عاماً عندما تكون الرحى/الأضراس الثالثة third molars غير موجودة. يمكن للمعالجة المطوَّلة بالتتراسيكلين أيضاً أن تصبغ أظفار الأصابع عند جميع الأعمار.

أما التأثيرات على العظام بعد تكونها في الجنين فهي أقل أهمية سريرية لأنه ليس للتصبغ سيئة تزويقية cosmetic ولا يعد التعرض القليل للتتراسيكلين ميّالاً على نحو مهم لتأجيل النمو.

لما كانت التتراسيكلينات تعمل بتثبيط تخليق البروتينات الجرثومية، فإن التأثير نفسه الحادث عند الإنسان يسبب ارتفاع يوريا urea الدم (التأثير المضاد للإبتناء antianabolic). يمكن أن يكون زيادة حِمل load النيتروجين هاماً سريرياً بوجود الفشل الكلوي وعند المسنّين.

تحرض التتراسيكلينات التحسس الضوئي photosensiti-ation وغيره من الأطفاح rashes. قد يحدث ضرر للكبد أو للبنكرياس، ولاسيّما عند الحوامل وفي المرض الكلوي، عند إعطاء الأدوية في الوريد. قلّما تسبب التتراسيكلينات ارتفاع الضغط الحميد داخل القحف benign intracranial hyper-ension، والدوخة وغيرها من التفاعلات العصبية.

التآثرات Interactions تُنقص منتجات الألبان الامتصاص لدرجة كبيـــرة ولكن مضادات الحموضـــة antacids ومستحضرات الحديد iron تفعل ذلك أكثر بكثير، بوساطة خَلْب chelation الكالسيوم والألمنيوم والحديد.

التتراسيكلينات إفرادياً

INDIVIDUAL TETRACYCLINES

التتراسيكلين Tetracycline يمكن أن يعدَّ بأنه ممثلاً لمعظم التتراسيكلينات. تتطلب الجرعات الوريدية أن تكون أقل من نصف الجرعة الفموية كي تكون فعالة على نحو مشابه، بسبب الامتصاص المنقوص من المعى. يُزال التتراسيكلين بوساطة الكلية وفي الصفراء (العمر النصفي 6 ساعات). تبلغ الجرعة حوالي 250 – 500 ملي غرام كل 6 ساعات بالفم.

الدوكسيسيكلين Doxycycline يُمتَصّ جيداً من المعى، حتـــى بعد الطعام. يُطرَح في الصفراء، إلى البراز حيث يعاود الدخول بالانتشار عبر جدار الأمعاء الدقيقة، ولمدى مُعيَّن في البول (العمر النصفي 16 ساعة). تُعوِّض هذه الآليات غير الكلوية على نحو فعال عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلّة فلا تتطلب إنقاصاً للجرعة؛ يُعطى 200 ملي غرام في اليوم الأول، ثمّ 100 ملي غرام/يوم.

الـــمينوسيكلين Minocycline يختلف عن بقية التتراسيكلينات في طيفه المضاد للجراثيم الذي يتضمّن التهاب السحايا بالنيسرية *Neisseria meningitidis* ويستخدم للوقاية من المكورات السحائية meningococcal. يمتص جيداً من المعى، حتـــى بعد الوجبة الطعامية، ويستقلب جزئياً في الكبد ويطرح جزئياً في الصفراء والبول (العمر النصفي 15 ساعة). لا يُعَدّ انقاص الجرعة ضرورياً عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلّة؛ يعطى 200 ملي غرام بدئياً تعقبها جرعة 100 ملي غرام كل 12 ساعة. قد يسبب المينوسيكلين من دون التتراسيكلينات الأخرى اضطراباً دهليزياً vestibular قابلاً للعكس مع دوخة، وطنين واختلال التوازن، ولاسيّما عند النساء.

التتراسيكلينات الأخرى تتضمن الديميكلوسيكلين deme-clocycline (راجع أعلاه)، والليميسيكلين lymecycline والأوكسي تتراسيكلين oxytetracycline.

الماكروليدات Macrolides

الإريثروميسين Erythromycin

يرتبط الإريثروميسين (العمر النصفي 2 - 4 ساعات)

بالريباسات/الريبوزمات ribosomes الجرثومية فيتداخل مع تخليق البروتين؛ وهو كابح للجراثيم bacteriostatic ويُبدي قتلاً للجراثيم معتمداً على الزمن. ويعد فعالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام لأنها تُراكِم الدواء على نحو أكثر كفاءةً من الكائنات الحية السلبية الغرام، ويُعَد طيفه المضاد للجراثيم مشابهاً للبنسلين ولكنه غير متطابق.

يكون الامتصاص بعد الإعطاء الفموي أفضل مع إستولات الإريثروميسين erythromycin estolate حتى بوجود الطعام في المعدة. وتطلق حَلْمَهة الإستولات في الجسم الإريثروميسين الفعال الذي ينتشر سريعاً في معظم النسج؛ يعتمد العمر النصفي على الجرعة ويُزال في الصفراء والبراز بصفة حصرية تقريباً.

الاستعمالات Uses. يُعَد الإريثروميسين دواء الاختيار لما يلي:

- *المفطورة الرئوية mycoplasma pneumonia* عند الأطفال، رغم تفضيل التتراسيكلين عنه عند البالغين.
- أنواع الفيلقية *Legionella* (التي تتضمن داء الفيالقة Legionnaires' disease)، مع الريفامبيسين أو بدونه.
- الخنّاق Diphtheria (بما في ذلك الحملة carriers)، والشاهوق (السعال الديكي) pertussis ولبعض عداوى المتدثرة chlamydial.

يعد الإريثروميسين فعالاً في التهاب المعدة والأمعاء gastroenteritis المتسبِّب *بالعطيفة الصائمية Campylobacter jejuni* إذ يطرح الكائن الحي من البراز، مع أنه لا يُنقِص أمد الأعراض ما لم يُعطَ باكراً جداً في مساق العلّة.

ويعد الإرثيروميسين الخيار البديل الفعّال للمرضى المتأرجين (المتحسسين) من البنسلين المتعدين *بالعنقودية الذهبية*، *والعقدية المقيحّة والعقدية الرئوية واللولبية الشاحبة Treponema pallidum*.

العُدّ (حب الشباب) acne؛ راجع الفصل 13.

الجرعة Dose تبلغ حوالي 250 ملي غرام كل 6 ساعات أو ضعف هذا في العدوى الوخيمة وأربعة أضعاف لداء الفيالقة. تقوم استرات الإثيل سوكسينات ethylsuccinate والستيارات stearate للإريثروميسين بإنتاج تراكيز بلازمية أخفَض من الدواء الفعال مقارنةً مع الجرعة نفسها من الإستولات estolate.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُعَد الإريثروميسين غير سام بوضوح، ولكن يمكن للإستولات estolate أن تسبب التهاب كبد ركودي cholestatic hepatitis مع ألم بطن وحمى قد يلْتَبسَان confused مع التهاب الكبد الفيروسي، والتهاب المرارة الحاد acute cholecystitis أو التهاب البنكرياس الحاد. وقد يكون هذا أرجياً، ويكون الشفاء اعتيادياً ولكن ينبغي عدم إعطاء الإستولات estolate في الإصابات الكبدية. تُعَد الأرجيات الأخرى نادرة. وتحدث اضطرابات معدية معوية على نحو متواتر (حتى 28%)، ولاسيمّا الإسهال والغثيان ولكن العداوى الانتهازية أقل إشكالاً مع طيفه المضاد للجراثيم الأضيَق من التتراسيكلين.

التآثرات Interactions. إنّ الإريثرميسين وباقي الماكروليدات مثبطات للإنزيمات وتتداخل مع إزالة فعالية بعض الأدوية استقلابياً، مثل الوارفارين، والكاربامازيبين carbamazepine، والثيوفيللين، والديزوبيراميد disopyr-mide، مما يزيد تأثيراتها. قد يؤدي إنقاص إزالة فعالية التيرفينادين terfenadine إلى اضطرابات وخيمة في نَظْم القلب، ويؤدي إنقاص فعالية قلوانيات alkaloids الإرغوت إلى التسمم بالإرغوت ergotism.

الكلاريثروميسين Clarithromycin يعمل مثل الإريثروميسين وله طيف مشابه من الفعالية المضادة للجراثيم، أي ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام على نحو رئيسي مع أنه أكثر فعالية ونفعاً ضد *المستدمية النزلية Haemophilus influenzae*. تبلغ الجرعة المستخدمة 250 ملي غرام كل 12 ساعة أو ضعف هذا للعداوى الوخيمة. يُمتَصّ سريعاً وعلى نحو كامل من السبيل المعدي المعوي، وتُزال فعالية 60% من الجرعة بالاستقلاب القابل للتَشبُّع (لاحظ أن العمر النصفي يزداد مع الجرعة: 3 ساعات بعد 250 ملي غرام، و9 ساعات

بعد 1200 ملي غرام) ويُزال الباقي في البول. يستخدم الكلاريثروميسين لعداوى السبيل التنفسي التـــي تتضمن التهابات الرئة اللانموذجية atypical وعداوى النسج الرخوة. يتركّز داخل الخلايا منجزاً تراكيز تسمح بالمعالجة الفعالة بالتوليف من أجل عداوى المتفطّرات mycobacterial مثل المتفطِّرة الطيريّة الجَوَّانية *Mycobacterium avium – intra-ellulare* عند المصابين بالإيدز ومع البيريميثامين pyrime-haminc لبعض عداوى المقوَّسة *Toxoplasma*. يسبب آثاراً جانبيةً أقلّ من الإريثرومايسين على السبيل المعدي المعوي (7%). التآثرات: راجع الإريثروميسين.

الآزيثروميسين Azithromycin يعد فعالاً ومفيداً ضد عدد من الكائنات الحية السلبية الغرام الهامة التـــي تتضمن *المستدمية النـــزلية والنيسرية البنية Neisseria gonorrhoeae* وضد *المتدثرات Chlamydiae*، ولكنه أقل فعاليةً من الإريثروميسين ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام.

يُنجز الآزيثروميسين تراكيز عالية في النسج نسبةً لتراكيزه في البلازما. يبقى بدون استقلاب بدرجة واسعة ويطرح في الصفراء والبراز (العمر النصفي 50 ساعة). يستخدم الآزيثروميسين لمعالجة عداوى السبيل التنفسي والنسج الرخوة، والأمراض المنقولة جنسياً، ولاسيما عداوى *المتدثرة* التناسلية genital. تعد تأثيراته المعدية المعوية (9%) أقل من الإريثروميسين ولكن يحدث الإسهال والغثيان وألم البطن. ينبغي تجنب استخدامه عند مرضى الكبد بالنظر إلى إطراحه الكبدي الكبير. *التآثرات Interactions*. راجع الإريثروميسين.

الكليندامسين Clindamicin يعدُّ بنيوياً لينكوزاميداً lincosamide أكثر من كونه ماكروليداً، ويرتبط بالريبوزمات الجرثومية ليثبط تخليق البروتين. يشبه طيفه المضاد للجراثيم الإريثروميسين (الذي توجد معه مقاومة متصالبة جزئية) والبنـــزيل البنسلين (ولكن يتضمن العنقوديات المقاومة للبنسلين)؛ وله خاصّة إضافية مفيدة من النجاعة ضد اللاهوائيات anarobes مثل *الجراثيم الهشة Bacteroides fragilis* المُكتنفَة في الأنواع الموجودة في المعى. يمتص الكليندامسين جيداً من المعى ويتوزع في معظم أنسجة الجسم بما فيها العظم. يُستَقْلَب الدواء في الكبد ويحدث الدوران المعوي الكبدي بتراكيز صفراوية bile أكبر بحوالي 2 - 5 مرات من تراكيزه في البلازما (العمر النصفي 3 ساعات). يحدث إطراح هام لمستقلباته عن طريق المعى gut.

يُستعمل الكليندامسين لعداوى العظم والمفاصل بالعنقودية، والعداوى السنية dental والإنتان الوخيم داخل البطن (في الحالة المتأخرة، وعادةً ما يُولّف مع عامل فعال ضد المُمْرِضات السلبية الغرام كالجنتاميـــسين). ويعد أيضاً الخيار الثانـــي من التوليف من أجل بعض عداوى *المقوَّسة Toxoplasma*. تستعمل مستحضراته الموضعية لمعالجة العُدّ (حب الشباب) الوخيم وعدوى السبيل التناسلي غير المنقول جنسياً عند النساء. وهو المضاد الحيوي المختار لالتهاب اللّفافَة الناخر necrotising fasciitis بالعقدية وعداوى العقدية المقيِّحة الغَزَوية invasive الخطيرة الأخرى، على الرغم من أن للقطع الجراحي surgical resection للنسيج المصاب دوراً أولياً.

يُعَد التهاب القولون الغشائي الكاذب (انظر الجدول 1.11) (pseudomembranous) colitis المتصاحب مع المضاد الحيوي هو **الأثر الضائر** الأخطر عادةً بسبب عدوى الأمعاء الانتهازية *بالمطثية العسيرة Clostridium difficile* التـــي تُنتِج ذيفاناً معوياً enterotoxin؛ ينبغي إيقاف الكليندامسين عند حدوث أي إسهال.

مثبطات أخرى لتخليق البروتين
Other inhibitors of protein synthesis

الكلورامفنيكول Chloramphenicol

للكورامفنيكول طيف واسع من الفعالية وهو كابح للجراثيم bacteriostatic بالدرجة الأولى، ولكن قد يكون مبيداً للجراثيم bactericidal ضد *المستدمية النـــزلية Haemophilus influenza*، *والنيسرية السحائية Neisseria meningitidis* والعقدية الرئوية.

الحرائك الدوائية. يتوافر الكلورامفينكول للاستعمال بالفم كأساس base في محافظ capsules لإنقاص مذاقه المرّ

وللاستخدام في الوريد .i.v أو بالعضل .i.m بشكل إسترالسوكسينات succinate ester الذواب. تتحلمه سوكسينات الكلورامفينكول إلى الكلورامفينكول الفعال، وثمّة تباين إفرادي كبير في القدرة على إنجاز هذا التفاعل. تُزال فعالية الكلورامفنيكول بالاقتران مع حمض الغلوكورونيك في الكبد (العمر النصفي 5 ساعات عند البالغين). تكون عملية الاقتران الغلوكوروني glucuronidation بطيئة عند الوليد neonate، وتتفاوت التراكيز البلازمية كثيراً ولاسيّما عند الوِلدان الخدّج premature neonates (راجع أدناه)، ولذا يُعَدّ رصد التركيز البلازمي ضرورياً عند استعماله للوليد والرضيع في الشهر الأول infant، وعند البالغ المصاب بالعدوى الوخيمة. يَنْفُذ الكلورامفنيكول جيداً في جميع النُسُج، بما فيها السائل النخاعي CSF والدماغ، حتى بغياب التهاب السحايا.

الاستعمالات Uses. يتأثّر قرار استخدام الكلورامفنيكول للعدوى المجموعية بتأثيراته السامة الخطيرة والنادرة (راجع أدناه). لقد جرى استباق دوره في التهاب السحايا وخراج الدماغ brain abscess على نحو كبير بوساطة السيفالوسبورينات الواسعة الطيف مثل السيفوتاكسيم cefota-ime والسيفترياكسون ceftriaxone، ولكنه الخط الثاني كعاملٍ لهذه الإستطبابات، وكذلك لالتهاب الفَلْكَة (لسان المزمار) المستدمي haemophilus epiglottitis عند الأطفال. يمكن استعمال الكلورامفنيكول لعداوى السالمونيلّة (حمى التيفويد، وإنتان الدم بالسالمونيلّة) ولكن السيبروفلوكساكسين ciprofloxacin يُفَضَّل عنه الآن. يُعَدّ التطبيق الموضعي فعّالاً لالتهاب الملتحمة conjunctivitis الجرثومي.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمَّن انزعاجاً مَعدياً معوياً يميل لأن يكون خفيفاً. يحدث التهاب العصب البصري والمحيطي مع الاستعمال المطوَّل (الذي ينبغي تجنبه) ولكنه ليس بالشائع. إنّ الاستعمال المجموعي للكلورامفنيكول محكوم بحقيقة أنه يمكن أن يسبب ضرراً خطيراً لنقي العظم ونادراً (بين 1/18000 – 1/100000 من المقررات العلاجية). وثمة نمطان لذلك هما:

1. تثبيط قابل للعكس ومعتمد على الجرعة لتكوين الكرية الحمراء والصفيحة والكرية البيضاء يحدث باكراً في المعالجة (التفاعل الدوائي الضائر نمط A).
2. فقر دم لا تنسجي aplastic anaemia غير متعلق بالجرعة وعادةً ما يكون قاتلاً، وهو استعداد ذاتي idiosycratic (ربما مُعَيَّن وراثياً)، ويميل للنشوء في خلال أسابيع أو حتى بعد المعالجة المطوّلة لأكثر من ذلك، وكثيراً ما يحدث مع إعادة التعرّض للدواء (التفاعل الضائر "نمط B") (ولذا تجنُّب إعادة المقررات العلاجية)؛ وقلّما يحدث هذا مع القطرات العينية.

يمكن التحرّي عن تثبيط النقي في أي مرحلة باكرة أو قابلة للشفاء recoverable بالضبط المتكرِّر لتعداد الدم الكامل.

تحدث مُتلازِمَة الطفل الرمادي "grey baby" syndrome عند الوِلدان كوهط collapse دوراني يتطور فيه لون الجلد إلى الأزرق الرمادي cyanotic grey. يحدث بالتركيز البلازمي المرتفع للكلورامفنيكول بسبب فشل الكبد في الاقتران مع الدواء وفشل الكلية في إطراحه.

فوسيدات الصوديوم Sodium fusidate

إن فوسيدات الصوديوم هي مضاد مكروب ستيرويدي ينحصر استخدامه تقريباً ضد العنقوديات المنتجة للبيتا لاكتاماز؛ وله فعالية مفيدة قليلاً ضد الجراثيم السلبية الغرام. ينبغي توليف الدواء مع دواء آخر مضاد للعنقودية مثل الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin لأن العنقوديات سرعان ما تصبح مقاومة بطريق الطفرة mutation الوراثية genetic الوحيدة الخطوة. تُمتص فوسيدات الصوديوم سريعاً من المِعى وتتوزَّع على نطاق واسع في نسج الجسم بما فيها العظم. تُستقلَب ويطرح القليل جداً منها في البول بدون تبدّل؛ ويبلغ العمر النصفي 5 ساعات.

الاستعمالات Uses. تعد فوسيدات الصوديوم دواءً قيّماً لمعالجة عداوى العنقودية الوخيمة، التي تتضمن التهاب العظم والنقي osteomyelitis وتتوافَر كمستحضرات وريدية وفموية. وتستعمل فوسيدات الصوديوم موضعياً في مرهم أو

هلامة gel لعدوى الجلد بالعنقودية وعلى شكل كريم يُطبّق للقضاء على حالة حامل العنقودية بالأنف nasal. ويستعمل مستحضر هلامي آخر تطبيقاً موضعياً على العين: يحتوي هذا المستحضر تركيزاً مرتفعاً من حمض الفوسيديك fusidic acid بحيث يمتلك فعالية مفيدة ضد معظم الجراثيم التـي تسبب التهاب الملتحمة، وليس العنقودية فقط.

الآثار الضائرة Advers effects. هذا الدواء مُتَحَمَّل جداً، ولكن الإنزعاج المعدي المعوي الخفيف متكرر. قد ينشأ اليرقان jaundice، ولاسيما بالجرعات الكبيرة المُعطاة وريدياً، وينبغي رصد وظيفة الكبد.

المقاومة تجاه مضادات المكروبات:

كينوبريستين – دالفوبريستين واللينيزوليد

Resistance to antimicrobials: quinupristin – dalfopristin and linezolid

طوِّرت هذه المضادات الحيوية الجديدة استجابةً لظهور المُمْرِضات الإيجابية الغرام Gram-positive المتعددة المقاومة أثناء التسعينيات. لكلٍ منها فعالية مفيدة ضد MRSA (التـي تتضمن الذراري المتوسطة المقاومة للفانكوميسين)، والمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين والعقدية الرئوية المقاومة للبنسلين. تُدَّخَر حالياً لمعالجة العداوى الحادثة بمثل هذه الجراثيم وللمرضى المتأرجين للمضادات الحيوية الأحدث. ثمة قرارات صعبة تواجه بكيفية استعمال مثل هذه العوامل المضادة للمكروب الجديدة والمكلفة.

"لا ينبغي استعمال أي مضاد حيوي على نحو طائش، ويبدو كذلك أن الصعوبة تكمن في الإنتقاء من أجل المقاومة في المختبر in vitro. ومن جهة ثانيةً فإنه موقف"إذ ينبغي وضع جميع اختطارات المضادات الحيوية في درج مقفَل" فهذا تقييد للابتكار في حين تنكر المعالجات المنقذة للحياة... تُعَدّ المجادلات حول استعمال العوامل الجديدة المضادة للجراثيم الإيجابية الغرام مكثّفَة بالتأكيد... ومن الحيوي أن تجري على أسس من العلم لا على قيود الفعل ورد الفعل Knee – jerk restrictions أو الحماسة المفرطة للتسويق[4].

هذان الدواءان غير فعالين ضد معظم الجراثيم سلبية الغرام.

كينوبريستين – دالفوبريستين **Qinupristin - alfoprstin**

يعد دواءً توليفاً لاثنين من جزيئات الستربتوغرامينات streptogramins: يرتبط مكوِّن الدالفوبريستين أولاً مع الريبوزوم الجرثومي 50S، مما يحرِّض تبدّل التهايؤ conformation الذي يسمح بارتباط إضافي للكينوبريستين. يؤدي التوليف إلى تثبيط التصاق أمينو أسيل الرنا النقال aminocayl-tRNA وإلى تثبيط خطوة تطويل elongation بتبديل الناقلة peptidyl transferase في تخليق البروتين مما يُنتج إطلاق سلاسل عديد الببتيد من الريبوزوم قبل الأوان. يعد التأثير الجمعي summative هذا مبيداً للجراثيم. والمقاومة نادرة حالياً، ولكن بُلِّغ عن تنويعة من الآليات المحتملة التـي تتضمن مَيْثَلَة methylation جزيء الرّنا 23S RNA (مكتنَفَة أيضاً في مقاومة الاريثروميسين). والحلمهة الإنزيماتية وكذلك الفسفرة phosphorylation وآلية مضخات التدفق efflux pumps. تُعَدّ معظم ذراري المكورات *المعوية البرازية* *Enterococcus faecalis* مقاومة طبيعياً، ولكن ذراري المكورات *المعوية الصعبة* *E.faecium* حساسّة. لدى معظم الجراثيم السلبية الغرام أغشية غير نفوذة impereable ولذا فهي مقاومة، ولكن المرضات التنفسية وهي *الفيلقية الرئوية* *Legionella pneumophila* و*المفطورة الرئوية*، حسّاسَة. يبلغ العمر النصفي حوالي 1.5 ساعة. يتوافر الكينوبريستين – الدالفوبريستين للإعطاء بالحقن الوريدي فقط؛ وتبلغ الجرعة الاعتيادية حوالي 7.5 ملي غرام/كيلو غرام × 8 ساعات.

هذا الدواء مرخَّص في المملكة المتحدة لعداوى المكورات *المعوية العسيرة* *Enterococcus faecium*، وعدوى الجلد والنسيج الرخو، وفي التهاب الرئة المكتسَب بالمستشفى.

كثيراً ما يسبب الحقن في الأوردة المحيطية التهاباً وريدياً phlebitis، لذا يتطلّب خطاً مركزياً central line. يُلاحظ ألم المفاصِل arthralagia وألم العضلات myalgia عند حوالي 10% من المرضى،

---

[4] Livermore DM.Quinupristin/dalfopristin and lenezolid: where, when, which and whether to use? Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000, 46: 347-350

اللّينيزوليد Linezolid، وهو أوكسازولينيدون oxazolinidone تخليقي، أول أفراد عوامل الصنف الجديد الإجمالي الأول المضاد للجراثيم المُطْلَق في السوق لمدة 20 عاماً. له طرز فعل فريد، بالارتباط بالوحيدة subunit الريبوزومية 50S وتثبيط تكوين المعقد الابتدائي بين الرنا النقال - transfer RNA، والرنا المِرسال messenger RNA والوحيدات الريبوزومية في المرحلة الأولى من تخليق البروتين. وهو كابح للجراثيم bacteriostatic ضد معظم الجراثيم الإيجابية الغرام، التـي تتضمن العنقوديات، والعقديات والمكورات المعوية المقاومة للعوامل الأخرى المضادة للمكروب، ولكنه مبيد للجراثيم ضد المكورات الرئوية.

جرى التبليغ عن المقاومة إلى حد بعيد فقط مع بعض المكورات العنقودية المعزولة من المرضى المنقوصي المناعة المعالجين باللينيزوليد لفترات طويلة. وقد تبيَّن أن هذه الجراثيم المعزولة تمتلك مورثات الرنا الريبوزومية ribosomal RNA المُعَدَّلَة. ولم تلاحظ المقاومة المتصالبة مع المضادات الحيوية الأخرى حتـى الآن. تُعَدّ معظم الجراثيم السلبية الغرام مقاومة بمقتضى امتلاكها لمضخات التدفق الغشائية، ولكن الكثير من اللاهوائيات anaerobes المُجبَرَة حساسة.

ينطرح هذا المضاد الحيوي عبر الطريقين الكلوي والكبدي (العمر النصفي 6 ساعات) ويطرح 30 – 55% في البول كدواء فعّال. تتوافَر المستحضرات الفموية والحقنية، وتتراوح الجرعات من 400 – 600 ملي غرام كل 12 ساعة لكل من الطريقين؛ يعد الامتصاص سريعاً بعد الإعطاء بالفم، وقلّما يتأثر بالطعام، حيث يصل 100%.

يرخص اللينيزوليد في المملكة المتحدة لعداوى الجلد والنسج الرخوة والسبيل التنفسي، وعادةً ما يقتصر على خلفية التكلفة للعداوى التـي تحدث بالممرضات المتعددة المقاومة. قد يُثبِت المستحضر الفموي فائدةً للمعالجة المُتابَعَة للعداوى الوخيمة والمزمنة الحادثة بالجراثيم المقاومة للعوامل الأخرى مثل التهاب العظم والنقي بالعنقودية الذهبية المتعددة المقاومة MRSA osteomyelitis.

تتضمن الآثار الضائرة الغثيان، والقيء والصداع بتواتر مماثل للمعالجة بالبنسلين والماكروليد؛ وقد يحدث تثبيط النقي ولاسيما حين يوجد مرض كلوي مسبقاً، وينبغي إجراء تعدادات كاملة للدم أسبوعياً للمرضى الذين يستعملون اللينيزوليد لمدة أطوَل من أسبوعين. قد تحدث تقوية للفعالية الضاغطة pressor لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitors.

تثبيط تخليق الحمض النووي

Inhibition of nucleic acid synthesis

السلفوناميدات وتوليفاتها

Sulphonamides and sulponamide combinations

السلفوناميدات هي إحدى عوامل المعالجة الدوائية الناجحة، ولها مكانتها الآن في الطب بالتوليف على نحو رئيسي مع التريميثوبريم trimethoprim. ويقتصر استعمالها عموماً في استطبابات نوعية حين يكون للعوامل العلاجية الأخرى نجاعة قليلة، بسبب الاختطارات في التفاعلات الدوائية الضائرة الناجمة عن استعمال السلفوناميدات. وقد جرى سحب الكثير من مركبات السلفوناميدات من السوق. تُعَيَّر أسماؤها الإفرادية في المملكة المتحدة بالبداية "سلفا – sulfa".

يُحوِّل إنزيمات سنثار حمض ثنائي هيدروفوليك dihydrofolic acid (DHF) synthase (راجع أدناه) حمض بارا أمينو بنـــزوئيك P – aminobenzoic acid (PABA) إلى DHF الذي يتحول فيما بعد إلى حمض رباعي هيدوفوليك tetrahydric folic acid (THF)، البورينات purines والدّنا DNA. تتشابه السلفوناميدات بنيوياً مع PABA، وتتنافس معه بنجاح على سنثار DHF مِمّا يُخِل في النهاية بتكوين الدنا DNA. لا تستخدم معظم الجراثيم الفولات المُنجَزَة، في حين يحصل البشر على DHF من الفولات الغذائية التـي تحمي خلاياهم من التأثير الاستقلابـي للسلفوناميدات. يعمل التريميثوبريم على خطوة لاحقة بتثبيط المختزلة DHF

reductase، التــي تحوِّل DHF إلى THF. ويعد هذا الدواء مأموناً نسبياً لأن مختزلة DHF الجرثومية أكثر حساسية بكثير للتريميثوبريم مقارنة مع الشكل البشري لهذا الإنزيمات. إنَّ السلفوناميدات والتريميثوبريم كابحة للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تُمتَصّ سلفوناميدات الاستعمال الجموعي سريعاً من المِعى. تُعَد الأسْيَلَة acetylation الطريق الاستقلابــي الرئيسي للسلفوناميدات وإن سعة الأسيلة مُعَيَّنة وراثياً genetically في شكل ثنائي الدارِج bimodal، أي يوجد أشخاص بطيئو الأسيلة slow acetylators ويوجد آخرون سريعون fast acetylars (أنظر علم الأدوية الوراثي Pharmacogenetics) ولكن هذه الفروق ذات أهمية عملية محدودة في المعالجة. تُعدّ الكلية الطريق الرئيسي لاطراح الدواء وناتج أسيلته acetylate.

التصنيف والاستعمالات

CLASSIFICATION AND USES

يمكن تصنيف السلفوناميدات كما يلي:

استعمال مجموعي Systemic use

توليف السلفوناميدات مع التريميثوبريم Sulphonamide-trimethoprim. *كوتريموكسازول co – trimoxazole* (سلفاميثوكسازول sulfamethoxazole مع التريميثوبريم trimethoprim)؛ يمكن إنجاز التآزر الأمثل في المختبر in vitro ضد معظم الجراثيم الحساسة بنسبة 1/5 من السلفاميثوكسازول إلى التريميثوبريم، مع أن التراكيز المنجزَة في النسج تتباين على نحو لا بأس به. يمتص كل من هذين الدوائين جيداً من المعى، وله عمر نصفي حوالي 10 ساعات ويطرَح 80% منه بالكلية؛ لذا ينبغي إنقاص جرعة الكوتريموكسازول عندما تكون وظيفة الكلية مختلة.

حَلّ استعمال الكوتريموكسازول في البداية على نحو كبير مكان استعمال السلفوناميد منفرداً. ويستعمل التريميثوبريم منفرداً بدوره الآن في حالات كثيرة كان يوصى فيها أصلاً بهذا التوليف، وقد يسبب تفاعلات ضائرة أقل (راجع أدناه). ومهما يكن يُحتَفَظْ بالتوليف من أجل ما يلي:

- الوقاية والمعالجة في التهاب الرئة بسبب *المتكيسة الرئوية الجؤجؤية pneumocystic carinini*، والعدوى المهددة للحياة عند المرضى المنقوصي المناعة.
- الوقاية والمعالجة في داء المقوّسات toxoplasmosis، ومعالجة داء النوكارديّات nocardiasis.

السلفاديازين Sulfadiazine (العمر النصفي 10 ساعات)، والسلفاميتوبيرازين sulfametopyrazine (العمر النصفي 38 ساعة) والسلفاديميدين sulfadimidine (السلفاميثازين sulfamethazine) (العمر النصفي 6 ساعات تقريباً، ويعتمد على الجرعة) تتوافر في بعض الدول لعداوى السبيل البولي، والتهاب السحايا بالمكورات السحائية وغيرها من دواعي الاستعمال، ولكنها ليست أدوية الخيار الأول (معدلات المقاومة مرتفعة).

التطبيق الموضعي Topical application

سلفاديازين الفضة **silver sulfadiazine** يستعمل للوقاية والمعالجة في الحروق المُعدية، وفي قرحات الساق وقرحات الإنضغاط (النواقبْ) pressure sores بسبب الطيف الواسع المضاد للجراثيم (الذي يتضمَّن الزوائف pseudomonads).

متنوعات/متفرقات Miscellaneous

السلفاسالازين Sulfasalazine (ساليسيلازوسلفابيريدين salicylazosulfapyridine) يستعمل في داء المعى الالتهابــي؛ يعمل مُكَوِّن السلفابيريدين sulfapyridine كحامِل يُطلِق حمض 5- أمينوساليسيليك 5-aminosalicylic acid في القَوْلون (راجع كذلك التهاب المفاصِل الروماتيزمي).

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمّن السلفوناميدات الوعكة malaise، والإسهال، والخمود الذهنــي mental depression ونادراً ما يحدث الزُراق cyanosis، الذي يكون سببه وجود الميتيموغلوبين في الدم methaemoglobinaemia. قد يكون جميع ما ذكر عابراً ولا يبرِّر إيقاف الدواء. قلّما تحدث بيلة البلورات crystalluria.

التفاعلات الأرجية Allergic reactions تتضمن الطفح، والحمى، والتهاب الكبد، وقلة المُحَبَّبات agranulocytosis،

والفرفرية purpura، وفقر الدم اللاتنسّجي، والتهاب الأعصاب المحيطية والتهاب الشرايين العقدي المتعدد polyarteritis nodosa. ونادراً، التفاعلات الجلدية الوخيمة التي تتضمن الحمامى العديدة الأشكال الفقاعية erythema multiforme bullosa (متلازمة ستيفن - جونسون Stevens - Johnson syndrome) وتقشُّر الأنسجة المتموتة البشروي التسمُّمي toxic epidermal necrolysis (متلازمة لايَل syndrome Lyell's).

قد يحدث انحلال دم عند المصابين بعوز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات. وقد يسبب الكوتريموكسازول فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia بالجرعة الكبيرة بسبب التداخل مع تحويل DHF إلى THF. ويتعرض المصابون بالإيدز لمعدلات عالية من تفاعلات الأرجية المجموعية (الحمى، الطفح) تجاه الكوتريموكسازول المستخدم لمعالجة *الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجؤجؤية pneumocystis carinii* pneumonia. ينبغي عدم استخدام الكوتريموكسازول أثناء الحمل بسبب إمكانية التأثيرات الماسخة teratogenic من تحريض عوَز الفولات.

التريميثوبريم Trimethoprim

تبين أن التريميثوبريم (العمر النصفي 10 ساعات) مضاد للمكروبات واسع الطيف بمفرده بعد استعماله المُكثّف بالتوليف مع السلفوناميدات. وهو فعّال ضد الكثير من الكائنات الحية الهوائية aerobic السلبية الغرام باستثناء المكورات المعوية والزائفة الزنجارية؛ وقد أصبحت طارئة الكائنات الحية المقاومة مشكلة الآن. يمتص هذا الدواء سريعاً وعلى نحو كامل من السبيل المعدي المعوي ويُطرَح كثيراً في البول دون تبدّل. يُعَدّ التريميثوبريم فعالاً كمعالجة أساسية في معالجة عداوى السبيلين البولي والتنفسي بسبب الكائنات الحية الحساسة وللوقاية من عداوى السبيل البولي.

الآثار الضائرة Adverse effects هي أقلّ من آثار الكوتريموكسازول وتتضمَّن: طفح الجلد، والقهم أي نقص الشهية anorexia، والغثيان، والقيء، وألم البطن والإسهال.

الكينولونات Quinolones

(مشتقات 4 - كينولون 4 - quinolones، الفلوروكينولونات fluoroquinolones)

كان حمض الناليديكسيك nalidixic acid، الكينولون الأول المستخدم على نطاق واسع، فعالاً لعداوى السبيل البولي لأنه يتركز في البول، ولكنه ذو فعالية مجموعية ضعيفة. وُجِدَ بعد ذلك أن فلورة fluorination بنية الكينولون تعطي مركبات أفعل بحوالي 60 مرة من حمض الناليديكسيك وتقتل مجالاً أوسع من الكائنات الحية. تعمل هذه المركبات على نحو رئيسي بتثبيط جيراز الدّنا DNA gyrase الجرثومية (وليس البشرية)، مما يمنع الالتفاف الكبير supercoiling للدّنا DNA، وهي العملية الضرورية لإنحشار الكروموزومات في الخلية الجرثومية؛ وتعد هذه المركبات مبيدة للجراثيم bactericidal وتبدي قتلاً للجراثيم معتمداً على التركيز. إنّ الكينولونات عموماً فعالة جداً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التي تتضمن *الإيشريكية القولونية*، وأنواع السالمونيلّة، وأنواع الشيغيلا *Shigell sp.*، وأنواع النيسريّة، *والمستدمية النزلية Haemophilus influenzae* ولها فعالية مفيدة ضد *الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa والفيلقية المستروحة Legionella pneumophila*. ولكنها أقل فعالية ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام (تنشأ المقاومة على نحو شائع) وتدل الأمثلة المتوافرة حالياً على أنها غير فعالة ضد اللاهوائيات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص الكينولونات جيداً من المِعى، وتتوزع كثيراً في نسج الجسم. ولقد فُصِّلت آليات إزالة الفعالية (الاستقلاب الكبدي، والإطراح الكلوي والصفراوي) لهذه الأدوية إفرادياً فيما بعد. يوجد إطراح ملموس وإعادة إمتصاص عن طريق المخاطية القولونية، وإن المصابين بالفشل الكلوي أو سوء الوظيفة المعوية مثل العِلّوص (إنسداد الأمعاء) ileus، يتعرضون لتراكم الكينونات.

الاستعمالات Uses تتفاوَت بين الأدوية الإفرادية (راجع أدناه).

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن انزعاجاً معدياً معوياً وتفاعلات أرجية (الطفح، والحكة pruitus، والألم المفصلي arthralgia، والتحسس الضوئي photosensitivity والتأق anaphylaxis). قد تنشأ تأثيرات عصبية مركزية CNS من دوخة dizziness، وصداع وتخليط confusion، وتعد كافية لضرورة تحذير المريض من سياقة الدراجة النارية motor vehicle. تحدث الاختلاجات أثناء المعالجة (تجنبها أو استخدمها بحذر عند وجود قصة مرضية من الصرع epilepsy أو عند استخدامها بالمشاركة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التـــي تقوي هذا التأثير). نشأ اعتلال المفاصل arthropathy القابل للعكس في المفاصل التـــي تقوم بحمل الجسم weight - bearing joints عند الحيوانات الصغيرة غير الناضجة immature المعرَّضَة للكينولونات. وفي حين لم تؤكَّد أهمية ذلك عند البشر فإنه ينبغي استخدام الكينولونات فقط للعداوى الوخيمة مع الحذَر عند الأطفال والمراهقين. تُحدِث تمزّق rupture الأوتار tendons، وبوضوح في العرقوب (وتر أخيل) Achilles tendon، وأكثر عند المسنين والأشخاص المتناولين للكورتيكوستيرويدات بالمشاركة.

تُعدّ بعض الكينولونات مثبطات فعولة لإنزيماتات الكبد وتُخِلّ بتعطيل فعالية استقلاب الأدوية الأخرى التـــي تتضمن الوارفارين، والثيوفيلّين ومركبات السلفونيل يوريا، مما يزيد من تأثيراتها. تُخِلّ مضادات الحموضة antacids التـــي تحتوي المغنـــزيوم والألمنيوم بامتصاص الكينولونات من السبيل المعدي المعوي ربما من خلال تكوين معقد خالِب chelate complex؛ تُنقِص سلفات الفيرّوز (الحديدوز) والسكرالفات sucralfate من امتصاص الكينولون أيضاً.

تتضمن الأدوية الإفرادية لهذه المجموعة ما يلي:

السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin (العمر النصفي 3 ساعات) يُعَدّ فعالاً ضد مجال من الجراثيم ولاسيما الكائنات الحية السلبية الغرام (راجع أعلاه)؛ له فعالية أقل ضد الجراثيم الإيجابية الغرام مثل *العقدية الرئوية والمكورات المعوية البرازية Enterococcus faecalis*. إنّ المتدثرة chlamidia والمفطورة mycoplasma حساسة، أمّا اللاهوائيات anaerobes فهي غير حساسة. يُوصف السيبروفلوكساسين للاستعمال في عداوى السبيل البولي، والسبيل المعدي المعوي والسبيل التنفسي، وعداوى النسج، وداء السيلان gonorrhoea وإنتان الدم septicaemia الحادث بالكائنات الحية الحساسة. وثَبَتَت فائدته ولاسيما للمعالجة بالفم للعداوى المزمنة بسلبيات الغرام كالتهاب العظم والنقي osteomyelitis والتهاب الأوعية الصفراوية المعاوِد recurrent cholangitis، والسَوْرات الحادة من عدوى الزائفة *Pseudomonas* في التليّف الكيسي cystic fibrosis. تبلغ الجرعة 250 – 750 ملي غرام كل 12 ساعة بالفم، و200 – 400 ملي غرام كل 12 ساعة في الوريد، ولكن يمكن تصنيف هذه الجرعات عندما يكون معدّل الترشيح الكبيبـــي < 20 ملي لتر/دقيقة. يُخِلّ السيبروفلوكساسين باستقلاب الثيوفيلّين والوارفارين، فينبغي رصد كلٍ منهما بحرص عندما يعطيان بالمشاركة مع السيبروفلوكساسين.

الأكروسوكساسين Acrosoxacin (العمر النصفي 7 ساعات) يُعَدّ فعالاً بجرعة فموية مفردة مقدارها 300 ملي غرام لداء السيلان gonorrhoea؛ وعادةً ما يُدَّخَر للمرضى المتأرّجين من البنسلين أو للكائنات الحية المقاومة للدواء.

السينوكساسين Cinoxacin (العمر النصفي 2 ساعة) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبيل البولي، بشرط أن لا تكون الوظيفة الكلوية مختلّة.

النورفلوكساسين Norfloxacin (العمر النصفي 3 ساعات) يستعمل لمعالجة حالات عداوى السبيل البولي الحادة أو المزمنة المعاودة recurrent.

الأوفلوكساسين Ofloxacin (العمر النصفي 4 ساعات) له فعالية ضد إيجابيات الغرام أكثر قليلاً من السيبروفلوكساسين، أمّا فعاليته ضد سلبيات الغرام فأقل. وهو مستَطَبّ لعداوى السبيل البولي والتنفسي وداء السيلان gonorrhoea.

حمض الناليديكيسيك Nalidixic acid (العمر النصفى 6 ساعات) يستعمل الآن على نحو رئيسي للوقاية من عدوى السبيل البولي. قد يسبب انحلال الدم عند المصابين بعوز نازعة

الهيدروجين من الغلوكوز -6- فسفات (G6PD).

الأدوية الأخرى Others. يمتلك *الليفوفلوكساسين levofloxacin* (العمر النصفي 7 ساعات) فعالية أكبر ضد العقدية الرئوية مقارنة مع *السيبروفلوكساسين* ويستخدم لعدوى السبيل التنفسي والبولي. أما *الموكسيفلوكساسين moxifloxacin* (العمر النصفي 12 ساعة) فله فعالية قوية ضد إيجابيات الغرام، وقد ثبتت فائدته في عداوى السبيل التنفسي التـــي تتضمن العداوى المُحْدَثَة بالمِمرضات "اللانموذجية" *والعقدية الرئوية المقاومة للبنسلين*.

الآزولات Azoles

تتضمَّن هذه المجموعة:

- الميترونيدازول metronidazole والتينيدازول tinidazole (مضادة للجراثيم ومضادة للأوالي antiprorozoal) الموصوفة هنا.
- الفلوكونازول fluconazole، والإتراكونازول itracoazole، والكلوتريمازول clotrimazole، والإكونازول econazole، والكيتوكازول ketoconazole، والآيزوكونازول isoconazole والميكونازول miconazole الموصوفة تحت عناوين الأدوية المضادة للفطريات.
- الألبيندازول albendazole، والميبيندازول mebendazole والثيابيندازول thiabendazole الموصوفة مع الأدوية المضادة للديدان antihelminthic.

الميترونيدازول Metronidazole

يتحوَّل الميترونيدازول في الكائنات الحية المجهرية microorganisms اللاهوائية المُجْبَرَة (أمَّا في الكائنات الحية المجهرية التـــي يدخلها أيضاً فلا يتحول) إلى شكل فعال بإرجاع مجموعة النيترو nitro يرتبط هذا مع الدنا DNA ويمنع تكوين الحمض النووي؛ أي إنه كابح للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Adverse effects يُمتَصّ الميترونيدازول جيداً بعد إعطائه بالفم أو المستقيم ويتوزَّع لِيُنجز تركيزاً كافياً للقضاء على العدوى في الكبد، وجدار المِعى ونُسُج الحوض pelvic tissues. يُزال في البول، جزئياً بدون تبدّل وجزئياً كمستقلبات. يبلغ العمر النصفي 8 ساعات.

الاستعمالات Uses. يُعَد الميترونيدازول فعالاً ضد مجال عريض من الجراثيم اللاهوائية والأوالي protozoa أيضاً.

أما دواعي استعماله السريرية فهي:

- معالجة العدوى بالكائنات الحية اللاهوائية، مثل أنواع العصوانية *Bacteroids spp* والمكورات اللاهوائية، وعلى نحو ملحوظ للعدوى بعد الجراحة، وللعدوى داخل البطن وإنتان الدم، وكذلك عدوى الجرح والحوض، والتهاب العظم والنقي osteomyelitis وخراجات الدماغ والرئة.
- التهاب القَوْلون الغشائي الكاذب المتصاحب مع المضاد الحيوي (الذي يحدث *بالمطثية العسيرة Clastridium difficile*).
- داء المشعرات Trichomoniasis في السبيل البولي التناسلي عند الجنسين.
- داء الأميبات Amoebiasis (*المتحول الحال للنسج Entamoeba histolytica*)، الذي يتضمن العدوى المعدية وخارج المعدية.
- داء الجياردیات Giardiasis (*الجياردِيّة اللمبلية Giardia lamblia*).
- التهاب اللثة gingivitis التقرحي الحاد والعداوى السنية dental (*أنواع المغزلية Fusobacterium spp* وغيرها من النَّبيت اللاهوائي anaerobic flora).
- الداء المهبلي اللاهوائي anaerobic vaginosis (*الغاردنرِلّة المهبلية Gardnerella vaginalis* واللاهوائيات المهبلية).

الجرعة Dose. تُعالَج العدوى اللاهوائية المؤكدَّة بالميترونيدازول بالفم بجرعة 400 ملي غرام كل 8 ساعات؛ وبالمستقيم بجرعة 1 غرام كل 8 ساعات لمدة 3 أيام تعقبها جرعة 1 غرام كل 12 ساعة؛ أو بالتسريب الوريدي لجرعة 500 ملي غرام كل 8 ساعات. يفيد مستحضر الهلامة gel موضعياً لإنقاص الرائحة المتصاحبة مع العدوى اللاهوائية للأورام الكمئية fungating tumours.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، والقيء، والإسهال، واللسان الفرائي furred tongue والذائقة (المذاق) المعدنية الكريهة في الفم؛ وأيضاً، الصداع، والدوخة والرَنحَ ataxia. ويحدث الطفح، والشرى والوذمة الوعائية angioedema. ويحدث اعتلال الأعصاب المحيطية عندما تطولَ المعالجة، وتحدث النوبات الصرعية الشكل عندما تكون الجرعة كبيرة. إن الجرعات الضخمة من الميترونيدازول مسرطنة عند القوارض وهذا الدواء مُطَفِّر mutagenic عند الجراثيم؛ وقد فشلت الدراسات الطويلة الأمد في اكتشاف التأثيرات المكوّنة للورم oncogenic عند البشر.

يحدث تأثير مشابه لثنائي السلفيرام أي للديسلفرام disulfiram مع الكحول لأن الميترونيدازول يثبط نازعة هيدروجين الكحول والألدهيد alcohol and aldehyde dehydrogenase؛ ينبغي تحذير المرضى على نحو ملائم.

التينيدازول Tinidazole يشبه الميترونيدازول ولكن له عمراً نصفياً أطول (13 ساعة). يُطَرح على نحو رئيسي في البول بدون تبدّل. أما دواعي استعماله وآثاره الضائرة فتتشابه مع الميترونيدازول على نحو رئيسي. قد يكون أمد التأثير الأطول للتينيدازول ميزة، مثلاً في داء الجياردیا giardiasis، وداء المشعرات trichomoniasis والتهاب اللثة gingivitis التقرحي الحاد، حيث تعد فعالية 2 غرام من التينيدازول بالفم كجرعة مفردة في علاجه مماثلة لفعالية مقرر علاجي من الميترونيدازول.

مضادات المكروبات الصغرى

MINOR ANTIMICROBIALS

ويجري تضمينها لأنها فعالة موضعياً بدون اختطار شديد من حيث الأرجية، مع أن سميتها أو عدم ثباتها الكيميائي يَحُدّ من استخدامها المجموعي أو يعوقه.

الموبيروسين Mupirocin يُعَدّ فعالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام بما فيها المتصاحبة منها مع عداوى الجلد الشائعة. يتوافر هذا الدواء كمرهم للاستخدام، مثلاً في التهاب الجريبات folliculitis والقوباء impetigo، ولاستئصال العنقوديات الأنفية عند حَمَلة carriers العنقوديات المقاومة مثلاً. يتحلمه سريعاً في النسج.

المضادات الحيوية عديدة الببتيد

POLYPEPTIDE ANTIBIOTICS

الكوليستين colistin يُعَدّ فعالاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام ولاسيمّا *الزائفة الزنجارية*. وكثيراً ما يستخدم لإزالة تلوث المعى عند المرضى القليلي العَدِلات neutropenic ويُطبَّق موضعياً على الجلد، بما فيها عداوى الأذن الخارجية. يستخدم أحياناً استخداماً مجموعياً للعداوى الوخيمة بالمُمْرِضات السلبية الغرام المتعددة المقاومة كالزوائف pseudomonads عندما لا تتوافر العوامل البديلة. تتضمن الآثار الضائرة للإعطاء المجموعي السمية الكلوية، والأعراض العصبية والإحصار العصبي العضلي.

البولي مكسين polymyxin B يُعَدّ فعالاً أيضاً ضد الكائنات الحيَّة السلبية الغرام، ولاسيما الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. وأما استخدامه الرئيسي الآن فهو التطبيق الموضعي لعداوى الجلد، والعين والأذن الخارجية.

الغراميسيدين gramicidin يستعمل في تطبيقات موضعية متنوعة كقطرات عينية وأذنية، وبالتوليف مع النيوميسين neomycin والفراميسيتين framycetin.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Alvarez-Elcoro S, Enzler M J 1999 The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clinic Proceedings 74: 613–634

Chambers H F 1997 Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clinical Microbiology Reviews 10: 781–791

Diekema D J, Jones R N 2001 Oxazolidine antibiotics. Lancet 358: 1975–1982

Fisman D N, Kaye K M 2000 Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. Infectious Disease Clinics of North America 14: 475

Hancock R E W 1997 Peptide antibiotics. Lancet 349: 418–422

Holgate S 1988 Penicillin allergy: how to diagnose and when to treat. British Medical Journal 296: 1213

Johnson A P, Livermore D M 1999

Piddock L J 1994 New quinolones and Gram-positive bacteria. Antimicrobial Agents & Chemotherapy 38: 163–169
Walker R C 1999 The fluoroquinolones. Mayo Clinic Proceedings 74: 1030–1037
Zopf D, Roth S 1996 *Oligosaccharide anti-infective agents.* Lancet 347: 1017–1021
Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. Lancet 354: 2012–2013
Kelkar P S, Li J T-C 2001 Cephalosporin allergy. New England Journal of Medicine 345: 804–809
Moellering R C 1998 Vancomycin-resistant enterococci. Clinical Infectious Diseases 26: 1196–1199

13

المعالجة الكيميائية للعداوى الجرثومية

Chemotherapy of bacterial infections

الملخص

نحن نعيش في عالم ملوَّث جداً بالمكروبات المذهلة التنوّع. وتوجد معظم هذه المكروبات في بيئتنا الخارجية، ولكن تقع أصناف محدّدة منها ضمن أجسامنا، وتستعمر السطوح المخاطية على نحو خاصّ. ويمكن أن ينشأ المرض العدواني infectious من الكائنات الحية organisms الخارجية المنشأ exogenously أو الداخلية المنشأ endogenously، وعادةً ما تُوفِّر معرفة المُمرِضات pathogens الشائعة في مقرّات نوعية، أسُساً جيدة للمعالجة البدئية الرشيدة.

يهتم هذا الفصل بالجراثيم التـــي تسبب المرض في أجهزة الجسم الإفرادية، والأدوية المستعملة لمُحاربتها وطريقة استعمال هذه الأدوية على النحو الأفضل. ويُناقِش هذا الفصل العدوى في:

- الدم.
- الجيوب المجاورة للأنف paranasal sinuses والأذنين.
- الحلق throat.
- القصبات bronchi، والرئتين والجَنَبَة pleura.
- الشغاف endocardium.
- السحايا meninges.
- الأمعاء intestines.
- السبيل البولي urinary tract.
- السبيل التناسلي genital tract.
- العظام والمفاصل bones and joints.
- العين eye.
- والمتفطّرات mycobacteria أيضاً التـــي تَعدي العديد من المقرات.

ويُعَدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً لهذا الفصل.

عدوى الدم Infection of the blood

الإنتان الدموي Septicaemia يُعَدّ طارِئةً طبية. ويتصف التشخيص المكروبيولوجي الصحيح بالأهمية الأولى وينبغي زَرْع الدم قبل بدء المعالجة المضادة للمكروب. وغالباً ما لا يُعرَف الكائن الحي organism المُعدي في زمن مجيء المصاب ويجب القيام بالمعالجة على أُسُسْ "التخمين الأفضَل". وقد تُوَفِّر الظروف السريرية بعض المفاتيح. فقد يحتاج المرضى الذين سبق لهم الإقامة في المستشفى بعض الوقت قبل تجلي الإصابة بالإنتان الدموي إلى تدابير المضادات الحيوية التـــي توفّر تغطية أكثر مُعَوِّلِيَّة من أجل *المُمرِضات المتعدّدة المقاومة multiply resistant pathogens*، وتوجد الأمثلة عن الخيارات الملائمة في القائمة التالية *بين هلالين*.

- عندما يكون الإنتان الدموي تالياً لجراحة السبيل المعدي المعوي أو التناسلي، تميلُ المُمرِضات لأن تكون من *الإشريكية القولونية Escherichia coli* (أو جراثيم أخرى سلبية الغرام Gram-negative)، أو الجراثيم اللاهوائية anaerobic، ومثال ذلك *العَصَوانيات Bacteroides*، والعقديَّات streptococci أو المكورات المعوية اللاهوائية enterococci: وتُعَد التوليفات التالية فعّالة: السيفوروكسيم cefuroxime مع المِترونيدازول metronidazole أو الجنتاميسين gentamicin مع البنـــزيل البنسلين benzyl-penicillin مع المِترونيدازول (الميروبينِمْ meropenem مع الفانكوميسين vancomycin).

• غالباً ما يكتنف الإنتان الدموي المتعلّق بعدوى السبيل البولي، *الإشريكية القولونية Escherichia coli* (أو جراثيم أخرى سلبية الغرام)، والمكورات المعوية enterococci: الجنتاميسين مع البنـــزيل البنسلين أو السيفوتاكسيم cefotaxime وحيداً (السيبروفلوكساسين ciprofloxacin مع الفانكوميسين).
• غالباً ما تكون العقديات streptococci أو القولونيات coliforms سبباً في إنتان الدم الوليدي neonatal septicaemia: البنـــزيل البنسلين مع الجنتاميسين.
• قد يُشتبه بالإنتان الدموي بالمكورات العنقودية staphylococcal عند وجود خراج abscess في العظم bone أو الرئة، مثلاً، أو مع التهاب الشغاف العَدوائي الحاد أو عدوى القثاطر catheters داخل الوريد: تُستَطَبّ الجرعة المرتفعة من الفلوكلوكزاسلين flucloxacillin (فانكوميسين vancomycin).
• تحدث متلازمة الصدمة السامّة toxic shock syndrome في أحوال تتضمَّن نساء سليمات تستعملن الدكات tampons المهبلية، أو في الإجهاض أو الولادة، أو موسمياً مع عدوى الجلد والنسج الرخوة. وتُعَدّ التأثيرات المجموعية للذيفانات toxins المنتجه بوساطة المكورات العنقودية سبباً لهذه المشكلة السريرية: يستخدم الفلوكلوكزاسلين flucloxacillin لإزالة المصدر في حين لا تُعَدّ هذه المشكلة بأنها عدوى للدم بدقة. وتُعَدّ إزالة المصدر بوساطة نزع الدكّة tampon ونزح الخراجات drainage، ودعم الدوران هامة أيضاً.

ينبغي إعطاء مضادات المكروبات في الوريد منذ البداية في الإنتان الدموي.

عدوى الجيوب المجاورة للأنف والأذنين
Infection of paranasal sinuses and ears

التهاب الجيوب SINUSITIS

تُسبب العدوى الحادّة للجيوب المجاورة للأنف مَرَاضَة morbidity بالغة. ويُعَدّ فَتح المَمَرّ المسدود بمضيق الأوعية المحاكي للودّي sympathomimetic vasoconstrictor مثل قطرات الإيفيدرين ephedrine الأنفية، الخطوة المنطقية الأولى، لأن وذمة الغشاء المخاطي تعيق نضح القيح pus. وتُنتج المعالجة بالمضاد الحيوي antibiotic منفعةً سريرية إضافية محدودة، أما الكائنات الحية المُعْدية الشائعة فهي *العقدية الرئوية streptococcus pneumoniae*، *والمستدمية النـــزلية Haemophilus influenzae*، *والعقدية المقَيِّحة Streptococcus pyogenes*، *والموراكسيلا Moraxella* (البرانهاميلة branhamella) *النـــزلية catarrhalis* وغالباً ما تستجيب للأموكسيسلين فموياً (مع حمض الكلافولانيك أو بدونه clavulanic acid) أو للدوكسي سيكلين doxycycline، عندما تكون الحالة وخيمة بما يكفي لتبرير المعالجة بالمضاد الحيوي.

يُعَدّ تصحيح الشذوذات التشريحية (السلائل polypi، إنحراف الحاجز الأنفي) هاماً عادةً في التهاب الجيوب المزمن. ويستوطن العديد من الكائنات الحية المتنوعة جداً السبيل التنفسي العلوي، ويمكن زرعها مثل المكورات العقدية اللاهوائية anaerobic streptococci، وأنواع *العَصوانية Bacteroides ssp.*، وتتطلّب الحُكم على ما إذا كان أي من هذه الكائنات الحية تعمل كمُمرِض على نحو خاص. ينبغي الاستدلال في اختيار المضاد الحيوي من خلال الزرع culture واختبار الحساسية sensitivity testing، وقد تحتاج إلى معالجة مطوَّلة.

التهاب الأذن الوسطى OTITIS MEDIA

عادةً ما تبرأ الحالات الخفيفة المُمَيَّزَة بإحمرار أو عدوى غشاء الطبل (الطبلة) eardrum عفوياً وتحتاج فقط إلى التسكين analgesia والمراقبة. وعادة ما تكون فيروسية. وتُشير الطبلة المنتفخة والملتهبة إلى التهاب الأذن الوسطى الجرثومي، وغالباً بسبب *العقدية الرئوية Streptococcus pneumonia*، أو *المستدمية النـــزلية Haemophilus influenzae*، أو *الموراكسيلة النـــزلية Moraxella (Branhamella) catarrhalis*، أو *العقدية المقَيِّحة Streptoccus pyogenes* (المجموعة A) أو *العنقودية الذهبية Staraphylococcus aureus*. يُعَدّ الأموكسيسيلين أو كوأموكسيكلاف co-amoxiclav مُرضِياً،

ولكن المنفعَة السريرية للمعالجة بالمضاد الحيوي تُعَدّ صغيرةً جداً عند اختبارها بالتجارب ذات الشاهد controlled trials. ولَمْ تَلغِ المعالجة الكيميائية الحاجة إلى بَضْع الطبلة myringotomy عندما يكون الألم وخيماً جداً، ومن أجل الحالات المتأخرة، حيث لا يمكن امتصاص القيح العقيم sterilized pus على نحو كامل، وقد يترُك التصاقات تُخِلّ بالسمع. وتُمَثِّل العدوى المزمنة مشكلةً مشابهة لعدوى الجيوب المزمنة السابقة.

عدوى الحَلْـــق Infection of the throat

غالباً ما يكون التهاب البلعوم pharyngitis فيروسياً ولكن قد تحدث الحالات الوخيمة بوساطة *العقدية المقيّحة Streptococcus pyogenes* (المجموعة A) التـــي تُعَدّ حساسةً دائماً لبنـــزيل البنسلين benzylpencillin. ولا يمكن للأسف تفريق التهاب الحلق بالعقديات streptococcal عن غير العقديات بأي طريقة مؤكدة. وتُعَدّ الوقاية من المضاعفات أكثر أهمية من تفريج الأعراض التـــي قَلّما تستمر طويلاً. ولا يوجد اتفاق عام عمّا إذا كان ينبغي استعمال المعالجة الكيميائية في التهاب الحَلْق الفُرادي الخفيف، وتَعكسُ مراجعات الخبرة في هذا الموضوع الاختلاف الناتج من المراجعات السريرية[3.2.1]. وغالباً ما يختفي المرض في بضعة أيام، ولا تُعَدّ المضاعفات الإنتانية septic شائعة ونادراً ما يعقِب المرض حمى الروماتيزم rheumatic fever. ويُعَد مَنْع البنسلين معقولاً ما لم تُزرَع العقديات strepotocci أو أن يُطَوِّر المريض حمّى شديدة. يميل التهاب الحلق الفُرادي الوخيم أو الوبائي epidemic لأن يكون عِقدياً streptococcal فينبغي إعطاء الفينوكسي ميثيل البنسلين phenoxyme htylpenicillin بالفم (أو الإريثروميسين erythromycin، أو الكلاريثروميسين clarithromycin أو السيفالوسبورين الفموي عند المُتأرِّج allergic من البنسلين) للوقاية من هذه المضاعفات. وينبغي استمرار العلاج 10 أيام على نحو مثالي، ولكن يصبح الامتثال compliance سيئاً بعد اختفاء الأعراض لذا ينبغي أن يكون الهدف الأدنـــى للعلاج 5 أيام. ويجب عدم استخدام الأموكسيسلين عند ترجيح حدوث التهاب البلعوم بسبب كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis حيث كثيراً ما يميل المريض آنئذ لظهور الطفح rash. ويمكن اتباع الوقاية الكيميائية chemoprophylaxis للأشخاص غير المصابين في المجتمع المغلَق لإيقاف الوباء، وذلك بإعطاء الفينوكسي ميثيل بنسلين 125 ملّي غرام كل 12 ساعة فموياً ولمدة تعتمد على مساق الوباء epidemic.

تعد العدوى عقدية streptococcal على نحو ثابت (المجموعة A) في *الحمى القرمزية Scarlet fever والحمرة erysipelas* وينبغي استخدام بنـــزيل البنسلين حتـــى في الحالات الخفيفة، للوقاية من حمى الروماتيزم والتهاب الكلية nephritis.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

ينبغي أن تتبع الوقاية الكيميائية من عدوى العقديات (المجموعة A) بالفينوكسي ميثيل بنسلين للمرضى المصابين سابقاً بهجمة واحدة من حمى الروماتيزم. ويُستَمَرّ بهذه الوقاية 5 سنوات على الأقل، أو حتـــى بلوغ 20 عاماً من العمر، وتُتَّبع المدة الأطول بينهما (مع أن بعضهم يرى أنه ينبغي الاستمرار مدى الحياة، لأن الدراسة الهيستولوجية للخزعات الأذينية تُظهر إمكانية تقدُّم الآفات القلبية على الرغم من غياب النشاط السريري). وينبغي الاستمرار بالوقاية الكيميائية مدى الحياة بعد الهجمة الثانية من حمى الروماتزم. ولا تُعَد الهجمة المفردة من التهاب الكلية الحاد داعياً لاستعمال الوقاية الكيميائية، ولكن ينبغي استخدام الوقاية الكيميائية في الحالات النادرة من التهاب الكلية التـــي تحدث فيها بيلة دموية راجِعَة recurrent haematuria بعد التهاب الحلق sore throat. وينبغي استمرار الوقاية الكيميائية بصورة مثالية أثناء العام

---

[1] Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al 2001 Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Annals of Internal Medicine 134: 506.

[2] Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB 2001 Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). The Cochrane Library 2.Oxford: Update Software.

[3] Thomas M, Del Mar C, Glasziou P2000 How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? British Journal of General Practice 50: 817.

ولكن عندما يكره المريض الخضوع لهذه الوقاية فينبغي عندئذ تغطية الشهور الباردة جداً على الأقل.

الآثار الضائرة Adverse effects لا تُعَدّ شائعة ويتعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين للوقاية لوجود العقديات المُخَضِّرة viridans المقاومة للبنسلين في فمهم، لذلك يوجد اختطار من تجرثم الدم *bacteraemia* حتـــى أثناء الطبابة السنية الصغرى مثل التقليح scaling، لذا يحدث التهاب الشغاف endocarditis بالكائنات الحية المقاومة للبنسلين عند المصابين بأي بقايا لآفة قلبية روماتيزمية. وينطبق الاختطار نفسه على الجراحة البولية والبطنية والصدرية، ويحتاج المرضى إلى وقاية كيميائية خاصّة (راجع التهاب الشغاف endocarditis). ويتعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين أيضاً لحمل المكورات العنقودية staphylococci والمكورات الرئوية pneumococci المقاومة.

الأسباب الأخرى لالتهاب البلعوم
Other causes of pharyngitis

عدوى فنسان Vincent's infection (معقد مِكروبيولوجي، تتضمّن اللاهوائيات anaerobes، والملتويات spirochaetes) سرعان ما تستجيب لبنـــزيل البنسلين؛ تكفي جرعة مفردة قدرها 600 ملي غرام في العضل .i.m باستثناء حالة الفم الذي يحتاج إلى معالجة سنية حيث يعقب ذلك حدوث النكس relapse. ويُعَدّ المترونيدازول 200 ملي غرام كل 8 ساعات بوساطة الفم ولمدة 3 أيام فعالاً أيضاً.

الخُنَاق Diphtheria (*الوتدية الخناقية Corynobacterium diphtheriae*). يعطى مضاد الذيفان 10000-100000 وحدة units في الوريد .i.v على جرعتين مقسومتين يَفصِل بينهما 2-0.5 ساعة، لإستعدال الذيفان المتشكّل سابقاً وِفقاً لوخامة المرض. ويُستخدم الإريثروميسين أو بنـــزيل البنسلين أيضاً، للوقاية من الإنتاج الإضافي للذيفان، بوساطة تحطيمها للجراثيم.

الشاهوق (السعال الديكي) Wooping-cough (*البورديتيلة الشاهوقية Bordetella pertussis*). يحتاج إلى المعالجة الكيميائية عند الأطفال الضعفاء، الذين تأذت رئاتهم أو تحت عمر 3 سنوات. وغالباً ما يوصى بالإريثروميسين في المرحلة النـــزلية catarrhal وينبغي الاستمرار به 14 يوماً (وكوقاية أيضاً في الحالات ذات الاحتياج الخاص). وقد يُقَصِّر من الهجمة attack عندما يعطى باكراً جداً (قبل بدء الانتيابات paroxysms) لكنه لا يعد فعالاً بصورة مثيرة وهو يُنقِص عدوى الآخرين. وقد يُساعِد الكورتيكوستيرويد corticosteroid، والسالبوتامول salbutamol والمعالجة الفيزيائية في تفريج الأعراض، ولكن ذلك يفتقد إلى البَيِّنة المعوّلة على النجاعة.

عدوى القصبات والرئتين والجَنْبَة
Infection of the bronchi, lungs and pleura

التهاب القصبات BRONCHITIS

إنّ معظم حالات التهاب القصبات الحاد فيروسية؛ عندما تكون الجراثيم مسؤولةً فإن المُمرِضات هي *العقديات الرئوية Streptococcus pneumoniae* و/أو *المستدمية النـــزلية Haemophilus influenza*. وثمّة تساؤل عن دور مضادات المكروبات في التهاب القصبات الحاد غير المصحوب بمضاعفات ولكن الأموكسيسلين، أو التتراسيكلين أو تريميثوبريم trimethoprim تُعَدّ ملائمة عندما تكون المعالجة ضرورية.

في التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis، تحتاج عموماً للمعالجة الكيميائية الكابتة في خلال الشهور الباردة فقط (أو الباردة جداً في المناطق المعتدلة) وقد تراعى عند المصابين بأعراض القصور الرئوي، والسَّوْرات الحادة الراجعة recurrent أو عند وجود البلغم القيحي الدائم. ويُعَدّ الأموكسيسلين أو تريميثوبريم مناسباً للمعالجة.

للمعالجة المتقطّعة intermittent therapy يُزَوَّد المريض بالدواء ويُطلَب منه تناول الدواء بجرعة كاملة عند العلامة الأولى على النـــزلة "الصدرية"، مثل البلغم القيحي، وأن يوقف تناول الدواء بعد 3 أيام إذا ما حصل تحسُّن سريع. وإلاّ ينبغي على المريض الاستمرار في تناول الدواء حتـــى الشفاء.

وثمة حاجة لإعادة التقييم السريري عندما تدوم السَوْرة أكثر من 10 أيام.

التهابات الرئة PNEUMONIAS

يعدّ الوضع السريري دليل مفيد إلى الكائن الحي المُسبِّب **وبالتالي إلى "التخمين الأفضل" للاختيار الباكر** لمضاد المكروبات، على الرغم من وجوب تضمين التغطية لكلٍ من المُمْرِضات "النمطية" و"اللانمطية" منذ البداية عند المرضى المُعتلّين الوخيمين. ولا يمكن التعويل في التفريق بين التهابات الرئة الحادثة بالممرضات "النموذجية" وتلك "اللانموذجية" على الخلفية السريرية وحدها.

التهاب الرئة عند الأشخاص الأصحاء سابقاً
Pneumonia in previously healthy people

(المكتسب من المجتمع)

التهاب الرئة القِطَعي أو الفِصّي Disease that is segmental or lobar عادةً ما يحدث من حيث توزعه بوساطة *العقدية الرئوية Streptococcus pneumonia (المكورة الرئوية pneumococcus)*. *وتُعَدّ المستدمية النـــزلية Haemophilus influenzae* سبباً نادراً في هذه المجموعة، مع أنها غالباً جداً ما تؤدي إلى سَوْرات من التهاب القصبات المزمن وتسبب التهاب الرئة عند المرضى المُنعدين بفيروس العوَز المناعي البشري HIV. أما بنـــزيل البنسلين بالوريد أو أموكسيسلين بالفم p.o. فهما دواءا الاختيار عندما يكون التهاب الرئة بالمكورات الرئوية مُشْتبهاً جداً؛ على نحو بديل، استعمل الإريثروميسين/الكلاريثروميسين عند المريض المتأرِّج من البنسيلين. أما المرضى المعتلّين الوخيمين فيفضّل إعطاؤهم بنـــزيل البنسلين (لتغطية المكورة الرئوية pneumococcus) مع السيبروفلوكساسين *(لتغطية المستدمية Haemophilus* والمُمْرِضات "اللانمطية"). ويُعَد السيفوتاكسيم cefotaxime الخَيار المعقول "الأفضل تخميناً" في أماكن انتشار المكورات الرئوية المقاومة للنسلين.

التهاب الرئة بعد الانفلونزا Pneumonia following influenza غالباً ما يحدث بوساطة *العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus*، وتُنجَز المعالجة "الأفضل تخميناً" عادةً بإضافة فلوكلوكساسيلين flucoxacillin إلى أحد التدابير المذكورة سابقاً. وينبغي استخدام توليفة من فوسيدات الصوديوم sodium fusidate فموياً p.o. مع الفلوكلوكساسيلين بالوريد عندما يُبَرْهَن على التهاب الرئة العنقودية.

الحالات "اللانموذجية" Atypical cases يمكن أن تحدث بسبب التهاب الرئة بواسطة *المفطورة الرئوية Mycoplasma pneumonia* التـــي قد تكون وبائية epidemic، أو تُحدَث في حالات نادرة *بالمتدثرة الرئوية Chlamydia pneumoiae* أو *المتدثرة الببغائية Chlamydia pisttaci (الداء الببغائي psittacosis /داء الطيور ornithosis)*، أو *الفيلقية المسترِوحة Legionella pneumophilia* أو *الكوكسيلة البورينتية Coxills burnetii* (حمّى كيو Q fever) وينبغي إعطاء التتراسيكلين tetracycline أو الإريثروميسين erythromycin/ الكلاريثروميسين بالفم. وينبغي الاستمرار في معالجة داء الطيور مدة 10 أيام بعد استقرار الحمى وقد نحتاج إلى معالجة لحوالي 3 أسابيع لمنع النكسات relapse في المفطورة الرئوية وحمى كيو.

ينبغي في المرحلة التـــي يرجح أنها باكرة At the earliest possible stage، تحويل إعطاء المضادات الحيوية الوريدية البدئية إلى الإعطاء بالفم حالَما يلاحظ التحسُّن السريري.

التهاب الرئة المكتَسَب في المستشفى
pneumonia acquired in hospital

عادةً ما يُعْرَف التهاب الرئة بكونه من أمراض المستشفيات Pneumonia is usually defined as being nosocomial (بالإغريقية: *مستشفى nosokomeian*) عندما توجد بعد يومين على الأقل من الإقامة بالمستشفى. وتحدث على نحو رئيسي بين المرضى المقبولين بمشكلات طبية أو الناقهين من الجراحة البطنية أو الصدرية أو على المُنَفّسات الميكانيكة ventilators. أمّا المُمرِضات pathogens الشائعة فهي *العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus*، *والأمعائيات Enterobacteriaceae*، *والعقِديات الرئوية Streptocococcus*

pneu-moniae، *والزائفة الزنجارية* *Pseudomonas aeru-ginosa*، *والمستدمية النـــزلية* *Haemophilus influenzae*. ومن المعقول بدء العلاج بالسيبروفلوكساسين ciprofloxacin، والميروبينيم meropenem أو السيفتازيديم ceftazidime (مع الفانكوميسين vancomycin عندما يكون الانتشار الموضعي للمقاومة MRSA مرتفعاً) إلى أن تُعرَف نتائج زرع البلغم واختبارات حساسية مضادات المكروبات.

التهاب الرئة عند المصابين بمرض رئوي مزمن

Pneumonia in people with chronic lung disease

المُطاعِمات الطبيعية Normal commensals للسبيل التنفسي العلوي تتكاثر في الرئتين المتضرّرتين خاصة عقب العداوى الفيروسية، والإحتقان الرئوي أو الفشل الرئوي. لذا تُعَد العدوى المختلَطَة شائعة، ولَما كانت *المستدمية النـــزلية Haemophilus influenza والعقدية الرئوية Streptococcus pneumonia* هي المُمرضات غالباً، فإن الأموكسيسيلين أو التريميثوبريم هما الخَياران المعقولان، وينبغي استبدالهما بإعطاء كو أموكسيكلاف co-amoxiclav أو الكينولون quinolone عندما تكون الاستجابة غير كافية.

الكلبسيلّة الرئوية Klebsiella pneumonia نادراً ما تسبب عدوى رئوية (التهاب رئوي بعُصَيَّات فريدلاندر Friedlander's pneumonia) عند الكحوليين alcoholic والمسنين المُضعَفين. وقد تتشكّل خراجات، ولاسيّما في الفصوص lobes العلوية وعندها يوصى بالسفوتاكسيم cefotaxime وربما مع الأمينوغليكوزيد.

الموراكسيلّة النـــزلية Moraxella catarrhalis *(البراهاميّلة Branhamella* سابقاً) المُطاعمة commensal للبلعوم الفموي oropharynx قد تكون مُمْرِضَة عند المصابين بالتهاب القصبات المزمن؛ وينبغي استعمال كوأموكسيكلاف co-amoxiclav أو الإريثروميسين erythromycin/ الكلاريثروميسين لأن العديد من الذراري strains تُنتج البيتا لاكتاماز β-lactamase.

التهاب الرئة عند المرضى المنقوصي المناعة

Pneumonia in immunocompromised patients

يُعَدّ التهاب الرئة شائعاً في متلازمة عوَز المناعة المكتسب (الإيدز AIDS) مثلاً أو المرضى الذين يتناولون الأدوية الكابتة للمناعة.

قد تكون الجراثيم الممرضة الشائعة المسؤولة هي: (*العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus*، *العقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae*)، ولكن غالباً ما تُعَدّ الكائنات الحية ذات الفَوْعَة virulence الطبيعية المنخفضة (*الأمعائيات Enterobacteriaceae*، الفيروسات، الفطريات) سَبَباً أيضاً، وينبغي بذل جهود شاقة لاستعراف المِكروب ويتضمن ذلك الغسولات washing القصبية أو اختِزاع biopsy الرئة عندما يُعَدّ ذلك ملائماً.

- ينبغي أن يتناول المريض معالجة بمضاد مكروب واسع الطيف، كأحد الأمينوغليكوزيدات مع السيفتازيديم ceftazidime بانتظار معرفة المُمرِض pathogen.
- تُعَدّ العصيات الهوائية السلبية الغرام، ومثال ذلك، *الأمعائيات Enterobacteriacea*، وأنواع الكلبسلة Klepsiella spp.، مُمرِضات في نصف الحالات، ولاسيّما عند المرضى القليلي العَدِلات neutropenic، الذين يستجيبون للسيفوتاكسيم cefotaxime أو السيفتازيديم ceftazidime. وقد تسبب الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa الالتهاب الرئوي أيضاً عند هؤلاء المرضى؛ راجع المعطيات المرجعية حول أدوية الاختيار المضادة للمكروبات، في (الجدول 1.11). من أجل المعالجة.
- يُعَد *فطر المتكيسة الرئوية الجؤجؤية Pneumocystis carinii* مُمرِضاً تنفسياً هاماً عند المرضى المنقوصي المناعة المتواسَطة بالخلايا، وينبغي معالجتهم بالكوتريموكسازول co-trimoxazole 120 ملّي غرام/كيلو غرام/يوم بالفم أو بالوريد في 2 – 4 جرعات مقسومة لمدة 14 يوماً، أو مع البنتاميدين pentamidine.

داء الفيالقة Legionnaires' disease

تستجيب *الفيلقية المستروِحَة Legionella pneumophila* إلى الإريثروميسين erythromycin 4-2 غرام/يوم بالوريد في جرعات مُقَسَّمَة، ولكن قد يُضاف الريفامبيسين rifampicin في العداوى الوخيمة ويُعَدّ السيبروفلوكساسين فعالاً أيضاً.

التهاب الرئة بسبب المكروبات اللاهوائية
Pneumonia due to anaerobic microorganisms

غالباً ما ينجم الالتهاب الرئوي من رَشف المواد من البلعوم الفموي oropharynx، أو بسبب وجود باثولوجيا رئوية أخرى كالإحتشاء الرئوي pulmonary infarction أو السرطانة القصبيّة المنشأ bronchogenic carcinoma وكذلك الأسباب المكروبية التقليدية، وتتضمّن الممرضات *العقديات اللاهوائية والهوائية، وأنواع العصوانية Bacteroides spp. والمغزلية Fusobacterium*، وقد يضيع التشخيص ما لم تنجز المزارع اللاهوائية من مواد طازَجة. قد نحتاج إلى المعالجة لبضعة أسابيع بالسيفوروكسيم مع المِترونيدازول للوقاية من النكس relapse.

الخراج الرئوي pulmonary abscess يُعالَج بحسب الكائن الحي المُستعرَف وبالجراحة عند الضرورة.

الدبيلة Empyema وتُعالَج وِفقاً بحسب الكائن الحي المعزول وبالشَفْط aspiration والنــــزح drainage.

التهاب الشغاف Endocarditis

ينبغي أخذ ثلاث مزارع دموية على مدى ساعات قليلة والبدء بالمعالجة المضادة للمكروب عندما يكون الشكّ كبيراً بدرجة كافية؛ ويمكن التضبيط لاحقاً على ضوء النتائج. يُعرِّض التأجيل في العلاج المريض إلى اختطار ضَرَر القلب الوخيم أو إلى إنصمام embolism مجموعي. وتتسبب العِقديات، والمكورات المعوية entercocci والعنقودية staphylococci بحوالي 80% من الحالات، مع مجموعة العقديات المُخضَرّة viridans streptococci وهي المُمرِضات الأشيع. وتُعَدّ *العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus* الكائن الحي الأكثر ميلاً لهذا المرض. عادةً ما يرجع سَبَب سلبية الزَرع في التهاب الشغاف إلى المعالجة المُسبَقة المضادة للمكروبات أو إلى المتطلبات الزرعية الخاصّة للمكروب؛ ويُفَضَّل أن يُرَدَّ السبَب إلى العِقديات وأن يُعالَج وِفقاً لهذا.

مبادئ المعالجة PRINCIPLE FOR TREATMENT

- يُحتاج إلى جرعات كبيرة من الأدوية القاتلة للجراثيم bactericidal بسبب صعوبة الإتاحة على الكائنات الحية في النوابت اللاوعائية avascular vegetation على الصمّامات valves وكَوْن التفاعل الدفاعي للثوي host مُهْمَلاً.
- ينبغي إعطاء الأدوية حَقَناً في البداية على أقل تقدير ويُحَبَّذ حقن بُلعَة bolus بالوريد تُنْجز تركيزاً ضرورياً مرتفع الذروة للنفاذية إلى النوابت العديمة الأوعية نسبياً.
- ينبغي فحص مقر التسريب infusion يومياً وتبديله بانتظام للوقاية من العدوى الانتهازية، التــي تُعَدّ اعتيادية مع العنقوديات السَلبية المُخَثِّرَة coagulase وكذلك مع الفطريات fungi. وعلى نحو بديل، يمكن استخدام قِثطار الوريد المركزي تحت الترقوة central subclavian venous الموضوع بانتباه شديد الدقّة لأجل التقنية الطاهرة aseptic.
- يُحتاج إلى معالجة مطوَّلَة لمدة أربعة أسابيع عادةً، وفي حالة الصمامات البديلة المصابة بالعدوى، نحتاج إلى 6 أسابيع على الأقَلّ. وينبغي مراجعة المريض بعد شهر واحدٍ من إكمال المعالجة المضادة للمكروبات. وقد نحتاج إلى استبدال الصمام في أيّ وقت أثناء المعالجة بالمضاد الحيوي وبعدها إذا ما تدهورت الوظيفة القلبية الوعائية، أو إذا برهَنَت العدوى على استحالة السيطرة عليها.
- يجب ضبط مقدار الجرعات وِفقاً لحساسية الكائن الحي المُعدي. ويُنجَز ذلك بوساطة اختبار التركيز المثبط الأصغري Minimum Inhibitory Concentration، أكثر من اختبار تخفيفات مصل المريض ضد الكائن الحي (العيار المصلي القاتل للجراثيم Serum bactericidal Tire الموصى به سابقاً، ولكنه لم يُبَرهِن على فائدته).

نُظُم الجرعات DOSE REGIMENS

يوصى بالنُظُمْ التالية:

1. ينبغي أن تتضمن المعالجة البدئية (التخمين الأفضَل) بنـــزيل البنسلين benzyepencillin 1.2 – 2.4 غرام كل 4 ساعات، مع الجنتاميسين بجرعة منخفضة، ومثال ذلك، 80 ملي غرام كل 12 ساعة، حقناً بالوريد (يَسمَحْ التآزر synergy بهذه الجرعة من الجنتاميسين بتقليل اختطار الآثار

الضائرة إلى حدها الأدنـــى). تُعَدّ المقايسة المنتظمة للجنتاميسين المصلي حيوية: ينبغي أن تكون تراكيز الأغوار trough دون 1 ملّي غرام/لتر وتراكيز الذرى peak حوالي 3 ملّي غرام/لتر؛ وينبغي استخدام جرعة كبيرة من الفلوكلوكساسلين flucloxacillin مع الجنتاميسين أو فوسيدات الصوديوم sodium fusidate عندما يُشتبه *بالعنقودية الذهبية Staphylococcus aureus*. وينبغي معالجة المرضى المتأرّجين allergic للبنسلين باستخدام الفانكوميسين vancomycin.

2. عندما يُستَعْرَف الكائن الحي وتُعيّن حساسيته للأدوية:

- مجموعة *العقديات المخضَّرة Viridans group streptococci*: بنـــزيل البنسيلين مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4 أسابيع على الأقل أو لمدة أسبوعين متبوعةً بالأموكسيسيلين بالفم لمدة أسبوعين عندما يكون الكائن الحي حساساً جداً. ويمكن تدبير بعض المرضى بالتهاب الشغاف غير المصحوب بمضاعفات والمُحدَث بوساطة الذراري الحساسة جداً كمرضى خارجيين outpatients؛ وقد يكون السيفترياكسون ceftriaxone ملائماً لهؤلاء المرضى، مع عمره النصفي المُطَوَّل الملائم لإعطائه مرة واحدة يومياً.

- *المكورة المعوية الغائطية Enterococcus faecalis* (المجموعة *Group* D): بنـــزيل البنسيلين 1.8-3 غرام كل 4 ساعات مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4-6 أسابيع. يَحمِل الإعطاء المُطَوَّل للجنتاميسين اختطاراً هاماً للتفاعلات الدوائية الضائرة، لكنه أساسيّ لتأكيد القضاء على العدوى.

- *العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus*: الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin 2 غرام كل 4 ساعات حقناً بالوريد 4 أسابيع على الأقل مع الجنتاميسين حقناً بالوريد أو مع فوسيدات الصوديوم sodium flusidate بالفم في الأسابيع 1-2 الأولى.

- *العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis* وبقية العنقوديات السلبية المُخَثِّرة coagulase المُعدية لصمامات القلب الواطنة native، ينبغي تدبيرها جميعها مثل تدبير العنقودية الذهبية عندما يكون الكائن الحي حساساً. وعلى كل حال، فإن لهذه الكائنات الحية وَلَعاً بالصمامات البديلة prosthetic فينبغي معالجة مثل هذه الحالات بالفانكوميسين vancomycin مع الريفامبيسين rifampicin لمدة 6 أسابيع على الأقل مع الجنتاميسين في الأسبوعين الأولين.

- *الكوكسيلّة coxiella* أو *المتدثرة Chlamydia*: التتراسيكلين بالفم لمدة 4-6 أسابيع على الأقل. ويُنصَح باستبدال الصمّام في معظم الحالات، ولكن قد يستمر بعض المرضى على التتراسيكلين إلى مدى لانهائي.

- *التهاب الشغاف بالفطريات Fungal endocarditis*: يُستَخدَم الأمفوتريسين amphotericin مع الفلوسيتوزين flucytosine. وعادةً ما يُعَدّ استبدال الصمام ضرورياً.

- *التهاب الشغاف السلبـــي الزرع Culture negative endocarditis*: يُعطى بنـــزيل البنسلين مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4-6 أسابيع.

الوقاية PROPHYLAXIS

يحدث تجرثم الدم العابر bacteraemia بسبب الإجراءات السنية، والبضع الجراحي للجلد، واستعمال الأدوات في السبيل البولي، والولادة parturition، وحتـــى بالنشاطات البريئة ظاهرياً مثل تسويك الأسنان أو مضغ الحلوى القاسية الدبقة toffee. وتُظهِر الخبرة أن المصابين بالعيوب القلبية المكتسبة أو الخلقية congenital مختطرون من تجرثم الدم ويمكن حمايتهم بمضادات المِكروبات المستخدمة وقائياً (على الرغم من عدم وجود برهان علمي على نجاعة ذلك). تعطى الأدوية بمساقٍ قصير في جرعة كبيرة في زمن الإجراء procedure ليتوافق مع تجرثم الدم bacteraemia وتجنُّب طارئة الكائنات الحية المقاومة. وما يلي هو توصيات[6,5,4] عامة حول الوقاية

---

[4] Simmons N A 1993 Recommendation for endocarditis prophylaxis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 31: 437.

[5] Littler W A, McGowan D A, Shanson D C 1997 Cganges in recommendations about amoxycillin prophylaxis fpr

بمضادات المكروبات؛ لا تغطي أي طارئة لأنه قد يلزم للوقاية من أجل المصابين بالعيوب القلبية حينما يُباشَر باستعمال الأدوات في نسيج مُستَعْمَر colonized أو مصاب بالعدوى الشديدة، ومثال ذلك، في الجراحة أو استعمال الأدوات في السبيلين التنفسي العلوي والتناسلي البولي، أو في الإجراءات التوليدية obstetric، وطِبّ النساء gynaecological أو الإجراءات المَعِديَّة المعوية. وقد أوصَت الأطراف الوطنية العاملة المختلفة بتفريق الإجراءات الوقائية [6,5,4]، وينبغي على الطبيب استشارة المصادر الخاصة وأن يُمارِس حكماً سريرياً يتعلّق بالحالات إفرادياً. وينبغي تناول جميع الأدوية الفموية تحت الإشراف الطبـــي.

الإجراءات السنّية Dental procedures

تحت التخدير الموضعي أو من دونه Under local or no anaesthesia

- ينبغي على البالغين غير *المتأرّجين* للنبسيلنات والذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر السابق (ويتضمن ذوي الصمام البديل، الذين لم يكن لديهم التهاب شغاف في الماضي) أن يتناولوا الأموكسيسيلين amoxicillin 3 غرام بالفم قبل الإجراء بساعة واحدة.
- ينبغي على المرضى *المتأرّجين* من البنسلينات أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الكلينداميسين clindamycin 600 ملّي غرام بالفم قبل الإجراء بساعة واحدة.

تحت التخدير العام Under general anaesthesia

- ينبغي للمرضى غير المتأرّجين not allergic من البنسلينات الذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضل أو بالوريد عند التحرض متبوعاً بمقدار 0.5 غرام بالفم بعد 6 ساعات. ويمكنهم على نحو بديل أن يتناولوا الأموكسيسيلين 3 غرام بالفم مع البروبنسيد probenecid 1 غرام بالفم قبل 4 ساعات من الإجراء (يؤجِّل البروبنسيد الإطراح الكلوي للأموكسيسيلين ولذا يحافظ على تركيزه الدموي المرتفع)، أو 3 غرام من الأموكسيسيلين التـــي تتبع بجرعة 3 غرام أخرى بقدر الإمكان بعد الإجراء.
- ينبغي للمرضى ذوي **الاختطار الخاص Special risk**، أي ذوي الصمّامات البديلة أو المصابين بالتهاب الشغاف السابق، أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضل أو بالوريد، والجنتاميسين 120 ملّي غرام عند التحريض induction، متبوعةً بالأموكسيسيلين 0.5 غرام بالفم بعد 6 ساعات. وينبغي للمرضى المتأرّجين من البنسلين أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الفانكوميسين vancomycin 1 غرام بالوريد على مدى 100 دقيقة ثمّ الجنتاميسين gentamycin 120 ملّي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء بربع ساعة؛ أو التيكوبلاتين 120 ملي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء بربع ساعة؛ أو الكليندامسين clindamycin 300 ملي غرام على مدى 10 دقائق على الأقل عند التحريض أو قبل الإجراء procedure بربع ساعة ثم الكليندامسن 150 ملي غرام بالوريد أو بالفم بعد 6 ساعات.

ينبغي استشارة المصادر الخاصة من أجل التدابير الوقائية الموصى بها للأطفال ومن أجل الإجراءات الأخرى، مثل استعمال أدوات السبيلين البولي التناسلي أو المعدي المعوي.

التهاب السحايا Meningitis

إن سرعة بدء المعالجة والتشخيص الباكتريولوجي الصحيح من العوامل الرئيسية التـــي تحدد مصير المريض. وينبغي بدء المعالجة بينـــزيل البنسلين benzylpenicillin بوساطة الممارس العام قبل النقل إلى المستشفى، عندما يُشتَبَه بمرض المكورات السحائية meningococcal (ما لم يسبق للمريض الإصابة بتأق البنسلين)؛ فتَرْجَح منفعة المريض على الحظ العاثر في استعراف الكائن الحي المُسَبِّب وتَكْمُن الطرائق التشخيصية المُدخلة حديثاً كتفاعل سلسلة البوليميراز Polymerase Chain

---

prevention of endocarditis. Lancet 350: 1100.

[6] Dajani A S, Taubert K A, Wilson W et al 1997 Prevention of bacterial endocariditis. Recommendations by the American Heart Association. Journal of the American Medical Association 277: 1794.

Reaction (PCR) للدّنا الجرثومي bacterial DNA في السائل النخاعي CSF أو في الدم من التشخيص الدقيق والسريع حتـى بعد تحطم الكائنات الحيوية المُسَبِّبة بوساطة المضادات الحيوية.

يجب **إعطاء الأدوية بالوريد بجرعة عالية Drugs must be given i.v. in high dose**؛ وتوفّر التدابير العلاجية اللاحقة المعالجة الموصى بها؛ مع البدائل للمرضى المتأرجين بالاختيارات الأولى. ولا تُعَدّ المعالجة داخل القِراب intrathecal ضرورية الآن، ويمكن أن تكون خطيرة كاعتلال الدماغ encephalopathy مع البنسلين على سبيل المثال.

المعالجة البدئية INITIAL THERAPY

ينبغي أن تكون المعالجة البدئية كافية لقتل جميع المُمرِضات pathogens، وتميل لأن تكون:

لجميع الأعمار فوق 5 سنوات All ages over 5 years

ينبغي إعطاء بنـــزيل البنسلين 2 – 4 غرام كل 4 – 6 ساعات *للنيسرية السحائية Neisseria meningitidis والعقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae* متبوعةً في حالة النيسرية السحائية بالريفامبيسين لمدة يومين قبيل التخريج من المستشفى (للقضاء على الكائنات الحية المستديمة). ويُحَبِّذ بعضهم استخدام السيفوتاكسيم cefotaxime 2-3 غرام كل 6-8 ساعات لجميع الحالات حتـى معرفة نتائج اختبارات الحساسية، وقد يكون هذا الخيار محبذاً عموماً عندما يزداد انتشار مقاومة البنسلين في المكورات الرئوية pneumococci والسحائية meningococci. وقد تشكل المعالجة المثالية لالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة للبنسلين السيفوتاكسيم 2-3 غرام كل 6-8 ساعات مع الفانكوميسين 1 غرام كل 12 ساعة والريفامبيسين 600 ملّي غرام كل 12 ساعة.

للأطفال دون 5 سنوات Children under 5 years

إنّ *النيسرية السحائية Neisseria meinigitidis* هي الأشيَع الآن، ولكن يندر أن تعزل الآن *المستدمية النـــزلية*، وهي المُمرِض المتواتِر سابقاً، (كنتيجة لبرامج التمنيع). ويُعَدّ وجود *العقدية الرئوية* أقل شيوعاً أيضاً مقارنةً مع المرضى الأكبر عمراً.

يعطى السيفالوسبورين مثل السيفوتاكسيم. وعندما تُعزَل *المستدمية النـــزلية* يعطى الريفامبيسين لمدة 4 أيام قبل التخريج من المستشفى لتطهير النقل البلعومي الأنفي.

للولدان Neonates

للإشريكية القولونية: يعطى السيفوتاكسيم أو السيفتازيديم وربما مع الجنتاميسين. ويعطى بنـــزيل البنسلين مع الجنتاميسين للعقديات من المجموعة B. واستشر مرجعاً اختصاصياً لتفاصيل جرعات الولدان.

يجب إضافة البنسلين عند الإشتباه *بالليستريَّة المستوحدة Listeria monocytogenes*.

يبدو أن إعطاء الدكساميثازون dexamethasone في الوريد باكراً، يُنقِصُ العقابيل العصبية الطويلة الأمد، ولاسيما الصمم الحسي العصبـــي sensorineural deafness، عند الرضع infants والأطفال. ولكن لا توجد موافقة عامة على استخدام الدكساميثازون لالتهاب السحايا عند البالغين.

يبقى الكلورامفنيكول chloramphenicol بديلاً جيّداً في المعالجة "المُعمّاة" blind therapy عند من سبق له الإصابة بتأق البيتا لاكتام β-lactam anaphylaxis.

المعالجة اللاحقة SUBSEQUENT THERAPY

عندما يُستَعْرَف الكائن الحي المُعدي، تُختار المعالجة النوعية كما يلي: ينبغي استمرار الإعطاء بالوريد إلى أن يستطيع المريض تناول الدواء بالفم، وتُعَدّ مسألة استمرار المعالجة بالفم أم بالوريد مسألة جدَلية. تدخل مضادات المكروبات (باستثناء الأمينوغليكوزيدات) جيداً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحايا ملتهبة؛ وقد يرجع سبب النكس relapse إلى ترميم العائق بين الدم والسائل النخاعي blood-CSF barrier أثناء تناقص الالتهاب. ويوصى بجرعات البالغين التالية:

النيسرية السحائية Neisseria meningitidis: يُعطى بنـــزيل البنسلين 2.4 غرام كل 4 – 6 ساعات أو

السفوتاكسيم 2 – 3 غرام كل 6 – 8 ساعات. وينبغي استمرار المعالجة لمدة 5 أيام كحَدّ أدنـــى.

العقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae: يُعطى السيفوتاكسيم 2 – 3 غرام كل 6 – 8 ساعات أو بنـــزيل البنسلين 2.4 غرام كل 4 – 6 ساعات إذا كان الكائن الحي حساساً للبنسلين. وينبغي الاستمرار لمدة 10 أيام بعد أن يشفى المريض من الحمى، وهكذا ينبغي أن يكون الطبيب واعياً لاحتمال النكس.

المستدمية النـــزلية Haemophilus influenza: يعطى السيفوتاكسيم 2 – 3 غرام كل 6 – 8 ساعات أو الكلورامفنيكول 100 ملي غرام/كيلو غرام/يوم. وينبغي استمرار المعالجة 10 أيام بعد استقرار درجة الحرارة. وغالباً ما تُعَدّ الدُبيلةُ تحت الجافية subdural empyema المُتمثِّلة بالحمى المستديمة، شائعةً نسبياً بعد التهاب السحايا بالمستدمية النـــزلية.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

تنتشر المُمرِضات الشائعة الثلاثة (أدناه) بالإفرازات التنفسية. وقلمَّا يُطوّر حملَة المُمرِض البلعومي الأنفي اللاأعراضيين asymptomatic التهاباً سحائياً، لكنهم قد ينقلون المُمرِضات pathogens إلى الأشخاص الوثيقي التماس معهم. ويعد الريفامبيسين rifampicin بالفم فعالاً في تخفيف معدلات النـــزح carriage المنخفضة.

المكورات السحائية Meningococcal meningitis غالباً ما يحدث التهاب السحايا كأوبئة epidemics في المجتمعات المغلقة، لكن أيضاً كحالات معزولة. ينبغي أن يتناول المخالطون للمصابين الريفامبيسن فموياً 600 ملي غرام كل 12 ساعة لمدة يومين. وتُعَدّ الجرعات المنفردة من السيبروفلوكساسين الفموي (500 ملّي غرام) أو السيفترياكسون بالعضل (2 غرام) بديلتان، وللأخير قيمة خصوصية للمرأة الحامل.

المستدمية النـــزلية *Haemophilus influenza* من النمط b تملك عدوى مشابهة للمكورة السحائية meninigococcus. وينبغي إعطاء الريفامبيين 600 ملي غرام يومياً لمدة 4 أيام.

التهاب السحايا بالمكورات الرئوية Pneumococcal meningitis يميل للحدوث في حالات معزولة ولا يوصى بالوقاية الكيميائية في حالات المخالطة contacts.

عدوى الأمعاء Infection of the intestines

(راجع الفصل 31 من أجل *الملوية البوابية Helicobacter pylori*) ينبغي إدِّخار المعالجة بمضادات المكروبات لمعالجات حالات نوعية من مُمرِضات مستعرَفة حيثما يلاحظ فيها مَنْفَعَة؛ لا تكون جميع الإسهالات الحادة مُعدية إذ يُمكن أن تحدث بالذيفانات الجرثومية في الغذاء، وحَمَاقات النُظُم الغذائية، والقلق وبوساطة الأدوية. وحتـــى عندما يُعَدّ الإسهال مُعدياً، فقط يكون سببه الفيروسات؛ أو قد يكون الإسهال جرثومياً ولا تستطيع العوامل المضادة للمكروبات أن تُنقِص أمَد الأعراض، بل قد تُفاقِم الحالة بِسماحها بالعدوى الانتهازية وتشجيع *المطثية العسيرة Clostridium difficile* المترافقة مع الإسهال. إنّ المحافظة على توازن الماء والكهرَل electrolyte، إمّا تسربياً وريدياً أو بالفم لِمحلول غلوكوزي كهرلي glucose-electrolyt solution مع دواء مضاد للحركية antimotility (باستثناء الأطفال الصغار) تعدُّ من الدعامات الأساسية للمعالجة في مثل هذه الحالات (راجع المعالجة بالإمهاء الفموي Oral rehydration therapy، الفصل 31).

وتنتفع بعض العداوى المعوية النوعية من المعالجة الكيميائية:

العطيفة الصائمية Campylobacter jejuni يُزيل الإريثروميسين أو سيروفلوكساسين عن طريق الفم الكائن الحي من البراز، ويُعَد المساق العلاجي لمدة 5 أيام مثمراً بإعطائه في بداية العلّة عندما تكون وخيمة.

الشيغيلة Shigella. لا يتطلّب المرض الخفيف معالجة نوعية مضادة للمكروب ولكن ينبغي علاج داء الشيغلات shigellosis السام المرتفع الحرارة بالسيبروفلوكساسين أو الأموكسيسيلين بالفم.

السالمونيلا Salmonella. ينبغي استخدام مضاد المكروب لالتهاب المعدة والأمعاء الوخيم بالسالمونيلا، أو لتجرثم الدم أو

التهاب الأمعاء بالسالمونيلا عند المريض المنقوص المناعة. ويستند الاختيار بين السيبروفلوكساسين، أو الأموكسيسيلين أو الكوتريموكسازول co-trimoxazole، بحسب حساسية العامل المُمرض.

الحمى التيفية typhoid fever. هي عدوى مُعَمَّمَة وتتطلّب معالجة بالسيبروفلوكساسين. في حين يُعَدّ الكلورامفنيكول، أو الأموكسيسيلين أو كو تريموكسازول بدائل أقل فعالية. وينبغي استخدام الطريق الوريدي بدئياً على الأقل، متبوعاً بالإعطاء الفموي. وقد تُتطلب فترة أطوَل من المعالجة للمرضى الذين يطوّرون مضاعفات كالتهاب العظم والنقي osteomyelitis أو الخراج abscess.

وقد تتطوّر حالة *حامل المرض carrier state* عند بعض الأفراد الذي لا توجد لديهم أعراض المرض والذين يمكنهم إعداء الآخرين[7]. وتبقى الكائنات الحية في السبيلين الصفراوي أو البولي. وقد يكون السيبروفلوكساسين ناجعاً بجرعة عالية بالفَم لمدة 3 – 6 شهور وقد يكون مشكلةً صعبةً جداً. وقد نحتاج إلى استئصال المرارة cholecystectomy أو استقصاء شذوذات السبيل البولي.

الإشريكية القولونية Echerichia coli هي واطنةٌ طبيعية في الأمعاء bowel ولكن بعض الذراري المُنتجة للذيفان المعوي enterotoxigenic تُعَدُّ مُمرِضة وكثيراً ما تسبب إسهال المسافرين. ويُعَدّ الكينولون، مثل السيبروفلوكساسين ciprofloxacin، الدواء المختار للهجمة الوخيمة في معظم أجزاء العالم المرتفعة الاختطار (راجع إسهال المسافرين، الفصل 31). لا تعطى مضادات المكروبات عموماً للوقاية، ولكن ينبغي استخدام الكينولون quinolon عندما تُستَطَبّ الوقاية.

الإشريكية القولونية السامة جداً (VTEC, O157) verotoxic *Escherichia coli* قد تسبب الإسهال المُدَمّى الوخيم والتأثيرات المجموعية كمتلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic uraemia syndrome (HUS)؛ وقد أظهرت بعض التجارب أن المعالجة بالمضاد الحيوي أساءَت إلى المآل prognosis، ربما أكثر من ذيفان الجراثيم الميتة. لذا ينبغي تجنب مضاد المكروب عموماً للإسهال المدّمى ما لم يتيقّن التشخيص الباكتريولوجي من نفي VTEC.

ضمّة الكوليرا Vibrio cholerae. يُعَد فقدان الكهارل والسائل في البراز سبباً للوفاة من الكوليرا وقد يتعدّى هذا الفقدان 1 لتر/ساعة. فالغاية الأهم في المعالجة هي التعويض السريع للماء والكهارل والمحافظة عليه بالمحاليل الكهرلية الفموية والوريدية. ويُنقص إعطاء الدوكسيسيلين doxycycline باكراً من مقدار الإسهال ومدته على نحو هام ويُزيل الكائن الحي من البراز (وهكذا ينقص تلوث البيئة). ويمكن معالجة حملة المرض carriers بالدوكسيسيلين doxycycline بالفم بجرعة مرتفعة لمدة 3 أيام. وقد يُعطى السيبروفلوكساسين للكائنات الحية المقاومة.

النبيت المعوي Suppression of bowel flora يعتقد بعضهم أن كبته مفيد في اعتلال الدماغ الكبدي hepatic encephalopathy. وهنا يؤدي امتصاص منتجات التحطيم الجرثومي للبروتين (أمونيوم ammonium، الأمينات amines) في المعى إلى أعراض دماغية وحتـى السبات coma. وينبغي إعطاء النيوميسين neomycin 6 غرام/يوم بأنبوب معدي في السبات الحاد؛ ويمكن للوقاية بإعطاء 1- 4 غرام/يوم للمصابين بعدم تحمل البروتين الذين يفشلون في الاستجابة لتقييد النظام الغذائي للبروتين (راجع أيضاً اللاكتولوز lactulose، الفصل 31).

إزالة التلوث الانتقائية Selective decontamination of the gut من المِعَى تنقص من اختطار عدوى المستشفيات nosocominal من الكائنات الحية المعوية (تتضمن الفطريات) عند المرضى المنقوصين المناعة أو الخاضعين للعناية المكثفة (التهوية الميكانيكية). ويكتنف التدبير العلاجي الأشيَع توليفات من مضادات المكروبات (أي الفراميسيتين fram-ycetin، والكوليستين colistin، والنيستاتين والأمفوتيريسين)

[7] كانت ماري مالون Mary Mallon ("تيفية ماري Typhoid Mary") أشهر حامل للمرض carrier، والتـي عملت كطباخة في نيويورك، في الولايات المتحدة الأمريكية، واستعملت أسماء زائفة متنوعة وانتقلت بين أُسَرْ عديدة مختلفة. وسبّبت 10 فاشيات على الأقل مع 51 حالة حُمّى تيفية و3 وفيات. وقد وُضِعَت في الحجز detention 23 عاماً لحماية الناس.

غير القابلة للامتصاص و(السيفوتاكسيم) بالوريد لإنقاص عدد العصيات السلبية الغرام والخمائر yeasts مع الإبقاء على النبيت اللاهوائي الطبيعي. والبديل هو إعطاء السيبروفلوكساسين منفرداً.

التهاب *الصفاق* ***peritonitis*** هو عدوى مختلطة عادةً ويجب أن يَضَع اختيار مضاد المكروب في الحِساب القولونيات، واللاهوائيات والعَقديات؛ وإن توليفة الجنتاميسين وبنـــزيل البنسلين مع المِترونيدازول، أو الميروبينم meropenem مفرداً، تُعَدّ ملائمة عادةً. وقد يُطلَب النـــزح الجراحي للتجمعات الصفاقية والخراجات عادةً.

الوقاية الكيميائية في الجراحة: راجع الفصل 11.

التهاب القولون المُرافق للمضادات الحيوية. الفصل 11.

عدوى السبيل البولي

Infection of the urinary tract

(باستبعاد العداوى المنقولة جنسياً)

تتضمن المُمرِضات الشائعة:

- *الإشريكية القولونية (الأشيَع في جميع مجموعات المرض).*
- أنواع *المُتقَلِبة* ***Proteus spp***.
- أنواع *الكليبسيلة Klebsiella spp*.
- *الإمعائيات Enterobacteriaceae* الأخرى.
- *الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa*.
- أنواع *المكورة المعوية Enterococcus spp*.
- *العنقودية الرَّمَّامِيَّة Staphylococcus saprophyticus*.

يميل المصابون بشذوذ السبيل البولي الشاذ (ومثال ذلك، الحصيات الكلوية، ضخامة البروستاتة، إكنان indwelling القثاطير البولية) إلى العدوى بأكثر أنواع النبيت المكروبـــي المقاوم لمضادات المكروب. ويُعَد استعراف الكائن الحي المسبب وحساسيته للأدوية هامة بسبب وجود مجال من الكائنات الحية وانتشار الذراري المقاومة.

قد تكون الجرعة المنخفضة فعالة لعدوى السبيل البولي السفلي، حيث يتركز الكثير من مضادات المكروب في البول. أمّا عداوى المادة الكلوية فتتطلّب الجرعات اللازمة لأي عدوى مجموعية. يجري تسريع إزالة العدوى بوساطة حجم البول (أكثر من 1.5 لتر/يوم) وبالتبول المتكرّر.

تقع المعالجة الدوائية لعدوى السبيل البولي في تصنيفات عديدة هي:

عدوى السبيل البولي السفلي

Lower urinary tract infection

عادةً ما تكون المعالجة البدئية بالسيفالوسبورين الفموي مثل السيفالكسين، أو التريميثوبريم، أو أموكسيسيلين أو كوأموكسيكلاف مُرْضيةً، مع أن معدلات المقاومة الحالية 20 – 50% بين المُمرِضات الشائعة تجاه التريميثوبريم والأموكسيسيلين ممّا يقلل من قيمتهما في المعالجة التجريبية empirical. وعادةً ما ينبغي استمرار المعالجة لمدة 3 أيام وقد تحتاج للتعديل بعد معرفة نتائج الحساسية الجرثومية.

عدوى السبيل البولي العلوي

Upper urinary tract infection

قد يترافق التهاب الحويضة والكلية pyelonephritis الحاد مع إنتان الدم septicaemia ويُنصَح بالبدء بالجنتاميسين مع الأموكسيسيلين وريدياً أو السيفوتاكسيم بالوريد، وحيداً كبديل. ويوصى بالسيبروفلوكساسين أو النورفلوكساسين norfloxacin لمدة أسبوعين عندما تُعَد المعالجة بالفم مناسبة. إن هذه عدوى بالمادة الكلوية ولذا تحتاج إلى تراكيز دموية وبولية كافية.

العدوى الراجعة للسبيل البولي

Recurrent urinary tract infection

الهجمات التـــي تحدث سريعاً مع الكائن الحي نفسه قد تنكُس مما يشير إلى فشل إزالة العدوى الأصلية. أما الهجمات التـــي تحدث في فواصل زمنية أطول والناتجة عن أنماط جرثومية مختلفة فيمكن اعتبارها عودة العدوى reinfection، وغالباً جداً ما تكون عدوى واردة من الجلد العجانـــي perineal. وينبغي أن تتغلب المساقات القصيرة المتكررة من مضادات المكروبات على معظم العداوى الراجعة recurrent، وعندما تفشل هذه المساقات، تُعطى معالجة بجرعة عالية لمدة 7 – 14 يوم، وقد يلزم الأمر إلحاقها بجرعة وقائية منخفضة ومستمرة.

العدوى اللاأعراضية (البيلة الجرثومية اللاأعراضية)
Asymptomatic infection ("asymptomatic bacteriuria")

قد توجد هذه العدوى في الاختبار الروتيني للبول عند المرأة الحامل أو عند المصابين بالشذوذات البنيوية المعروفة في السبيل البولي. وتُوَضِّح مثل هذه العدوى تكرار التبوّل أو سلسه عند المسنين. وينبغي إعطاء مضاد المكروب الملائم، الذي نختاره على أساس اختبارات الحساسية، لمدة 7 - 10 أيام على نحو طبيعي. ويُحَبَّذ الأموكسيسيلين أو السيفالوسبورين في الحمل، على الرغم من إمكانية استخدام النتروفورانتوين nitroforantoin عندما لا تكون الولادة وشيكة.

التهاب البروستاتة Prostatitis

تُعَدّ العصيات bacilli الهوائية السلبية الغرام من العوامل الإمراضية الأشيَع هنا، على الرغم من إمكانية اكتناف المتدثرة Chlamydia. وكثيراً ما يستخدم الكينولون مثل السيبروفلوكساسين، مع أن التريميثوبريم أو الاريثروميسين فعالان أيضاً. تنفذ هذه الأدوية إلى البروستاتة بتركيز كاف لأنها ذوابة في الشحم؛ قد يكون توليفها مفيداً. وغالباً ما تكون الاستجابة لمساق قصير ومفرد جيدة، ولكن الرجعة recurrence شائعة، ويعدُّ المريض شافياً فقط عندما يتحرر من الأعراض بدون اللجوء إلى مضادات المكروبات لمدة عام. وغالباً ما تعطى معالجة بالفم لمدة أربع أسابيع من أجل الهجمات المعاودة.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

كثيراً ما يُباشَر بالوقاية الكيميائية عند المرضى المؤهبين للنوبات الراجعة أو السورات الحادة من العدوى المتعذّرة الاستئصال. وقد يقي هذا من الضرر الكلوي المتقدم عند الأطفال الذين يوجد لديهم بيلة جرثومية لاأعراضية أثناء التحرّي الروتيني. ويُعَد النتروفورانتوين (50 – 100 ملي غرام/ يوم)، أو حمض الناليديكسيك nalidixic acid (– 1.0 0.5 غرام/يوم) أو التريميثوبريم (100 ملي غرام/يوم) مُرْضِياً. ويفضل إعطاء الأدوية كجرعة فموية مفردة مساءً.

سلّ السبيل التناسلي البولي Tuberculosis of the genitourinary tract يُعالَج وِفقاً للمبادئ الموصوفة للعدوى الرئوية.

الأدوية الخاصة بعداوى السبيل البولي
SPECIAL DRUGS FOR URINARY TRACT IFECTIONS

تُستَخدَم مضادات المكروبات العامة لعداوى السبيل البولي وهي موصوفة في مكان آخر. وتُستَخدَم بضعة عوامل خصوصية لعدوى السبيل البولي:

النتروفورانتوين Nitrofurantoin هو مضاد مكروبات تخليقي وفعّال ضد معظم المُمرضات البولية باستثناء الزوائف pseudomonas. ويمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويتركّز في البول (العمر النصفي 1 ساعة)؛ ولكن تركيزه البلازمي منخفض جداً لمعالجة عدوى النسيج الكلوي. ويُنقَص إطراحه بوجود القصور الكلوي، مما يجعل الدواء أكثر سمية وأقل فعالية. إنّ الاستخدام الرئيسي للنتروفورانتوين الآن هو للوقاية. وتتضمن آثاره الجانبية الغثيان والقيء (وتنخفض جداً مع المستحضر البلوري الكبروي macro-crystalline) والإسهال. ويحدث الاعتلال العصبي المحيطي ولاسيما عند مرضى الاختلال الكلوي الهام، حيث يُعَدّ الدواء مضاد استطباب لديهم. تتضمّن التفاعلات الأرجية الطفح rashes، والشَرى urticaria المُعَمِّم والارتشاح الرئوي pulmonary infiltration مع التصلّد consolidation الرئوي أو الانصباب الجنبي pleural effusion. ويُعَد مأموناً أثناء الحمل، باستثناء الفترة المحيطة بالولادة حيث قد يُسبِّب انحلال دم عند الولدان، ويجب تجنبه عند المصابين بعَوَز نازعة هيدروجين الغلوكوز –6– فسفات أي عوز G6 PD (راجع الفصل 7).

حمض الناليدكسيك Nalidixic acid: راجع الفصل 12.

عداوى السبيل التناسلي
Genital tract infections

يُعطى الوصف العام بالنشرات التقليدية فيما بعد، ولكن تُعَدّ المعالجة امتيازاً على نحو متزايد للمختصين، الذين يعطون النتائج الأفضل، كما هي الحال عادةً. ويُنصح القرّاء المهتمّين بالعودة إلى نصوص متخَصِّصة specialist texts. العداوى

المنقولة جنسياً هي متعددة وشائعة. ويقوم التحري عن المخالطين contacts بدور حيوي في السيطرة على الانتشار وإنقاص عودة العدوى.

داء السيلان GONORRHOEA

تتزايد الآن مشكلات مقاومة *النيسرية البنية* *Neisseria gonorrhoeae* لمركبات بيتا لاكتام B-lactam وللكينولون quinolone، وسيعتمد اختيار الدواء الخاص على اختبار الحساسية ومعرفة طُرُزْ المقاومة في التوضّعات الجغرافية المختلفة. وتتطلب المعالجة الفعالة تعريض الكائن الحي لفترة وجيزة إلى تركيز مرتفع من الدواء. إنّ التدابير العلاجية بالجرعة المنفردة عمليّة وهي مرغوبة بوضوح لأسباب احتماعية، وتتضمن الامتثال والمطاوعة compliance. والمناهج العلاجية التالية فعّالة:

العداوى الشرجية التناسلية غير المصحوبة بمضاعفات Uncomplicated anogenital infections الأموكسيسيلين مع البروبنسيد بالفم؛ ويمكن استخدام السبكتينوميسين spectinomycin بالوريد، والسيفوتاكسيم بالعضل، أو السيبروفلوكساسين بالفم من أجل المرضى المتأرجيّن بالبنسيلين.

داء السيلان البلعومي Pharyngeal gonorrhoea يستجيب على نحو أقل معولية، ويوصى بالسيفوتاكسيم cefotaxime في العضل.

العدوى المُختلطة Coexistent infection كثيراً ما توجد *المتدثرة الحَثَرية* *Chlamydia trachomatis* مع *النيسرية البنية* *Neisseria gonorrhoea*؛ ويعالج التهاب الإحليل بالمتدثّرة بالتتراسيكلين فموياً لمدة 7 أيام أو الجرعة الفموية المفردة من الآزيثروميسين azithromycin 1 غرام.

التهاب الإحليل بغير المكورات البنية
Nongonococcal urethritis

تنجم معظم من حالات التهاب الإحليل القيحي الخالي من المكورات البنية عن المُمرِضات المنقولة جنسياً، وهي عادةً *المتدثرة الحَثَرية* *Chlamydia trachomatis* وكثيراً ما تكون *المُيوَرِّة الحالّة لليوريا* *Ureaplasmsa urealyticum*. ويُعَدّ التراسيكلين أو الآزيثروميسين azithromycin بالفم فعالاً.

المرض الإلتهابي الحوضي
Pelvic inflammatory disease

تُكتَنَف بضع مُمرِضات تتضمن المتدثرة الحثرية، والنيسرية البنية والمفطورة البشرية *Mycoplasma hominis*. وقد توجد عدوى إضافية superinfection بجراثيم المعى وجراثيم أخرى في السبيل البولي التناسلي urogenital. وعادةً ما تتطلب توليفاً من مضادات المكروبات مثل، المترونيدازول مع الدوكسيسيكلين doxycyline بالفم.

الزهري (الإفرنجي) SYPHILIS

تُعرَف اللولبية الشاحبة *Treponema pallidum* بأنها حساسة للبنسلين بدرجة متفاوتة.

يُعالج الزهري الأوّلي والثانوي primary and secondary syphilis على نحو فعّال بوساطة بنـــزيل البنسلين أو بروكائين البنسلين procaine penicillin بالعضل، يومياً لمدة 10 - 21 يوم. ويمكن استخدام التتراسيكلين أو الإريثروميسين فموياً للمرضى المتأرجين من البنسلين.

ينبغي أن يتلقى *الزهري الثالثي* *Tertiary syphilis* المعالجة نفسها، مع التأكيد على استمرارها لمدة 3 أسابيع.

وينبغي معالجة *الزهري الخِلقي* *Congenital syphilis* عند الولدان ببنـــزيل البنسلين 10 أيام على الأقل. ويؤيد بعضهم معالجة المرأة الحامل المصابة بالزهري مثل معالجة الزهري الأوّلي primary، في كل حمل، لدرء جميع المخاطر عن الأطفال. ويفضل إعطاء المعالجة بن الشهر الثالث والسادس، إذ ثمة اختطار الإجهاض إذا ما أعطيت باكراً.

نتائج معالجة Results of treatment الزهري بالبنسلين ممتازة. ولا بدَّ من متابعة جميع الحالات لمدة 5 سنوات إن أمكن.

يمكن حدوث تفاعل *هركسهايمر* *Herxheimer reaction* (أو تفاعل ياريش – هيركسهايمر Jarisch-Herxheimer) بوساطة السيتوكسين cytoxine (عامل نخر الورم tumor necrosis factor على نحو رئيسي) المنطلق عقب القتل الجسيم

massive للملتويات spirochaetes. ويتجلّى هذا التفاعل بالسخونة pyrexia، ويُعَدّ شائعاً في خلال الساعات القليلة للحقن الأول للبنسلين؛ وتتضمَّن الملامح الأخرى للتفاعل تسرّع القلب، والصداع، والألم العضلي myalgia والوعكة malaise، وتدوم ليوم تقريباً. ولا يمكن تجنب هذا التفاعل بإعطاء جرعات تدريجية من البنسلين. قد يقي البريدنيزولون prednisolone من هذا التفاعل وربما ينبغي إعطاؤه عندما يكون التفاعل خطراً كأن يكون المريض مصاباً بالتهاب الأبهر الزهري مثلاً syphilitic aortitis.

القُرَيح CHANCROID

يستجيب العامِل المسبِّب، وهو *المستدمية الدوكرية Haemophilus ducreyi*، طبيعياً للإريثرومايسين لمدة 7 أيام أو لجرعة مفردة من السيفترياكسون أو الآزيثروميسين azithromycin.

الورم الحبيبي الأربي GRANULOMA INGUIMALE

تُعالَج عدوى *المغمدّة الورمية الحبيبة* بالأمبيسيلين أو كوتريموكسازول أو التتراسيكلين لمدة أسبوعين.

التهاب المهبل الجرثومي (التهاب المهبل الجرثومي، التهاب المهبل اللاهوائي)
BACTERIAL VAGINOSIS (BACTERIAL VAGINITIS, ANAEROBIC VAGINOSIS

يعد التهاب المهبل الجرثومي شكلاً شائعاً من السيلان المهبلي الذي لا يمكن عزل *المشعرة المهبلية Trichomonas vaginalis ولا عزل المُبَيِّضة البيضاء Candida albicans* منه ولا توجد فيه خلايا التهابية. توجد بيّنة على ترابط الحالة مع النمو الزائد لبضع مُطاعِمات commensals في المهبل تتضمن *الغاردنريلّة المهبلية Gardnerella vaginalis*، وهي عصيّات ملتوية سلبية الغرام، والكائنات الحية اللاهوائية، ولاسيما جنس *العصوانية Bacteroides* genus، وتكون الأخيرة مسؤولةً عن الرائحة السمَكية المُمَيِّزة للمفرغات المهبلية. تستجيب هذه الحالة جيداً إلى جرعة فموية مفردة مقدارها 2 غرام من المترو نيدازول، مع الكليندامايسين clindamycin الموضعي الذي يقدم البديل.

التهاب *المهبل بالمبيضة Candida vaginitis*، والتهاب *المهبل بالمشعَّرات Trichomonas vaginitis*: راجعهما في الفصل 14.

عداوى العظام والمفاصل
Infection of bones and joints

التهاب العظم والنقي Osteomyelitis قد يكون حاداً أو مزمناً وتأتـــي الجراثيم المُسَبِّبة من مجرى الدم أو تُغرَس مباشرةً (من خلال الكسر المفتوح، أو العدوى الموضعية المزمنة في نسيج موضعي، أو العملية الجراحية). وتُعَد *العنقودية الذهبية* الجرثوم المَعزول الأشيَع عند جميع مجموعات المرضى ولكن *المستدمية النـــزلية* كثيراً ما تُشاهَد عند الأطفال (نقصت كثيراً الآن بوساطة لقاح *المستدمية النـــزلية* نمط Hib vaccine B) وأنواع *السالمونيلة* في المناطق المدارية tropics، وكثيراً ما يَكتنف التهاب العظم والنقي في الأطراف السفلى (ولاسيما عندما توجد عدوى جلدية مزمنة مستبطنة لدى المسنين) اللاهوائيات المُجْبَرَة (كأنواع *العصوانية Bacteroides*) والقولونيات coliforms.

ينبغي بذل جهود شاقة للحصول على العظم من أجل الزرع لأن المزارع السطحية والجيبية sinus ضعيفة التكهن بالنبيت flora المستبطِن، ويتطلب التهاب العظم والنقي المزمن معالجةً مطوَّلة (عادةً لمدة 6 – 8 أسابيع، وكثيراً ما تكون أطول). وتتحسَّن نتيجة التهاب العظم النقي المزمن عندما يمكن إزالة العظم الميت جراحياً.

يُستَدَل على تحديد المعالجة من نتائج الزرع ولكن تتضمَّن التدابير العلاجية الشائعة الاستخدام الفلوكلوكساسيلين flocloxacillin مع حمض الفوسيديك أو بدونه fusidic acid (*للعنقودية الذهبية*)، أو السيفوتاكسيم أو كو أموكسيكلاف co-amoxiclav (عند الأطفال)، والسيبروفلوكساسين (للقولونيّات). وقد تَفي المساقات العلاجية القصيرة (3 أسابيع) لالتهاب العظم والنقي الحاد.

التهاب المفاصـل الإنتانـــي Septic arthritis يُعَدّ طارئةً

طبية إذا ما أردنا المحافظة على وظيفة جيدة للمفصل. وتُعَدّ العنقودية الذهبية المُمْرِض الأشيَع، ولكن قد يُكتَنَف مجالٌ عريضٌ جداً من الجراثيم أيضاً يتضمن القولونيات العقدية والنبسرِيَّة. يسمح شفط المفصل بتشخيص مِكرو بيولوجي نوعي، وبالتفريق عن الأسباب اللاعدوائية كالتهاب الزليل البلوري crystal synovitis، وله منفعة علاجية لمفصل الورك مثلاً حيث يوصى بالنـــزح drainage المنهجيّ. أمّا المعالجة البدئية فهي مثل التهاب العظم والنقي المزمن.

عداوى العين Eye infections

العداوى السطحية Superficial infections، تعالَج الناجمة عن أنواع من الكائنات الحية بالكلورامفنيكول، وحمض الفوسيديك، والفراميسيتين framycetin، والجنتاميسين، والسيبروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين ofloxacin أو النيوميسين في قطرات أو مراهم. يستخدم السيبروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين، أو الجنتاميسين أو التبراميسين tobramycin *للزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa*، وحمض الفوسيديك *للعنقودية الذهبية* على نحو رئيسي. وغالباً ما تحتوي المستحضرات الهيدروكورتيزون أو البريدنيزولون، ولكن الستيرويد يُقَنِّع تقدّم العدوى، وينبغي تطبيقه مع مضاد المكروبات، وقد يَسوء المرض بالنسبة للكائن الحي المقاوم (جرثومة أو فيروس) بكبت الالتهاب الدفاعي. تُستخدَم الوقاية الكيميائية بدون الكورتيكوستيرويد للوقاية من العدوى الجرثومية الثانوية في التهاب الملتحمة conju-nctivitis الفيروسي. وقد يُعطى نوع من المضادات الحيوية حقناً مباشراً في غرف chambers العين لمعالجة التهاب باطن المقلة endophthalmitis الجرثومي.

التهاب الملتحمة المتدثّري Chlamydial conjunctivitis

تُعَدّ الأنماط المصلية التناسلية genital serotypes (K-D) للكائن الحي، في العالم المُتطوِّر، مسؤولة ويُحافظ على المستودع reservoir ونقل العدوى من خلال التماس الجنسي. غالباً ما يَتَسبَّب الحَثر trachoma الوبائي في الدول النامية بالأنماط المصلية B, A وC. ويُعَدّ التراسيكلين بالفم فعّالاً في كلا الحالين. وقد تُعطى المرأة الحامل أو المرضعة الإريثروميسين المجموعي. وينبغي معالجة رَمَد ophthalmia الوليد بالإريثروميسين المجموعي والتتراسيكلين موضعياً.

التهاب *القرنية الحلئي Herpes keratitis* (راجع الفصل 14). يجب تجنب وضع الكورتيكوستيرويد على العين؛ إذ يُستثار المرض ويمكن أن ينتج العمى الدائم.

العداوى المتفطّرية
Mycobacterial infections

السُل الرئوي PULMONARY TUBERCULOSIS

حَوَّلَت المعالجة الكيميائية السُلّ (التدرّن) من مرض محدث للعجز وقاتل غالباً إلى مرض يحصل فيه الشفاء 100% تقريباً؛ مع أن الطارئة الحديثة *لذراري المتفطِّرة السلية Mycobacterium tuberculosis* المقاومة لتعديد الأدوية (MDRTB) في الدول النامية تشوِّش هذه الرؤية المثالية. كانت المعالجة الكيميائية مديدة سابقاً، ولكن الفهم الأفضل لِطَرْز فعل الأدوية المضادة للسُلّ أعقبه تطوير تدابير تجريبية فعّالة قصيرة الأمد.

مبادئ المعالجة المضادة للسلّ
principles of antituberculosis therapy

- يجب قتل العدد الضخم من العصيات bacilli المتكاثرة بنشاط: *ويقوم الأيزونيازيد isoniazid* بإنجاز ذلك.
- عالِجْ الصَوامِد persisters، أي، العصيات ذات السيادة الجزئية semidormant التـــي تَستَقْلِب على نحو بطئ أو متقطِّع: يُعد *الريفامبيسين rifampicin والبيرازيناميد pyrazinamide* الأكثر فعالية.
- امنع طارئة مقاومة الدواء بالمعالجة المتعددة لكبت طوافر mutants مقاومة الدواء المفرد التـــي قد توجد حديثاً أو تنبعث أثناء المعالجة من جميع المجتمعات الجرثومية الضخمة: يفضّل كل من *الأيزونيازيد والريفامبيسين.*
- تُستعمل تركيبات توليفية لتأكيد عدم حدوث الامتثال الضعيف، التـــي تتلوها المقاومة الدوائية في المعالجة الأحادية.

تستعمل معظم التدابير الحديثة طوراً بدئياً من إعطاء ثلاث أدوية على الأقل لإنقاص العبء الجرثومي بالسرعة الممكنة (لمدة شهرين عادةً)، متبوعةً بطور الاستمرار بإعطاء دوائين عادةً ولمدة 4 شهور.

تتضمن جميع نظم التجريع القصيرة الأمد short-course regimens الأيزونيازيد، والبيرازيناميد، والريفامبيسين. ولقد وجد بعد التجارب السريرية المكثفّة أن الأمور الثلاثة التالية مُرْضِيَة:

1. التدبير *بدون إشراف* للتجريع اليومي الذي يتضمن الأيزونيازيد والريفامبيسين لمدة 6 شهور، مع البيرازيناميد في الشهرين الأولين.
2. التدبير *تحت الإشراف* اليومي (مراقبة مباشرة) للمرضى الذين لا يمكن التعويل عليهم في مطاوعة المعالجة والامتثال لها التـي تتضمن تجريع الأيزونيازيد والريفامبيسين ثلاث مرات أسبوعياً لمدة 6 شهور، مع البيرازيناميد في الشهرين الأولين (يعطى الأيزونيازيد والبيرازيناميد بجرعة أكبر من حالة التدبير بدون إشراف).

ينبغي إضافة الإيثامبوتول ethambutol بالفم أو الستربوميسين بالعضل أثناء الشهرين الأولين عندما يرجح وجود كائنات حية مقاومة للدواء، أو عندما يكون المريض مُعْتلاً على نحو وخيم مع آفات ناشطة وشاملة.

3. *التدبير الأرخص* الذي ما زال فعالاً، ومُحَبَّذاً في بعض الدول، يتضمن إعطاءً يومياً تحت الإشراف للأيزونيازيد، والريفامبيسين، إما مع الإيثامبوتول أو مع الستربتوميسين لمدة شهرين متبوعةً بستة شهور من الإعطاء اليومي بدون إشراف للإيزونيازيد والثياسيتازون thiacetazone.

تُعد جميع التدابير فعالةً بدرجة مرتفعة، وتبلغ معدلات النكس 1-2% عند من يستمرون لمدة 6 شهور؛ حتـى عند المرضى الذين يهملون هذه التدابير بعد 4 شهور، يمكن توقع معاودة السل لديهم بنسبة 10-15% فقط. وقلّما تنشأ مقاومة دوائية مع أيٍ من هذه التدابير.

على الرغم من كون الامتثال compliance مَعْنياً غالباً بالمعالجة الدوائية المتعددة التـي تُعطى لفترات طويلة، ولاسيما في العالم النامي، فلم تُبَرهن المعالجة بالإشراف المباشَر directly observed therapy (DOT) بأنها تُحَسِّن معدلات النكس relapse في كثير من التجارب، وهذا مدعاة للدهشة. يُفْتَرَض بالمعالجة التوليفية أن تُحَسِّن الإمتثال والمطاوعة: تتضمن بعض التوليفات المستخدمة Rifater (الريفامبيسين، والأيزونيازيد، والبيرازيناميد)، وRifinah أو Rimactazid (الريفامبيسين مع الأيزونيازيد).

المشكلات الخاصة Special problems

الكائنات الحية المقاومة Resistant organisms تحدث مقاومة بدئية عند حوالي 4% من الكائنات المعزولة isolated في المملكة المتحدة، وعادةً تجاه الأيزونيازيد. ينبغي معالجة السُّلّ المقاوِم لتعديد الأدوية، أي المقاوم للريفامبيسين والأيزونيازيد على الأقل، بثلاث أدوية أو أربعة من التـي تُعَدّ الكائنات الحية حساسةً لها، وينبغي أيضاً أن تستغرق المعالجة مدة 12 – 24 شهراً بعد أن تصبح المزارع سلبية. وتتطلّب معالجة مثل هذه الحالات تدبيراً علاجياً ماهِراً. غالباً ما تُعَدّ المتفطرة اللانموذجية مقاومة للأدوية المعيارية؛ وتعد فوعتها virulence وضيعةً ولكن يمكنها إحداث عدوى خطيرة عند المرضى المنقوصي المناعة الذين قد يستجيبون على الكلاريثروميسين clarithromycin أو الكينولون مثلاً، وغالباً لتوليفة منهما.

قد تكون الوقاية الكيميائية إحدى اثنتين:

- *أوّلية primary*، أي إعطاء الأدوية المضادة للسل للأفراد غير المنعدين ولكنهم مُعَرَّضون، وقَلّما تكون مُبَرَّرَة، أو
- *ثانوية secondary*، وهي معالجة الأفراد المنعدين ولكنهم بدون أعراض symptoms، مثل المخالطين المعروفين للمرضى والذين يُطَوِّرن تفاعل السلّين الإيجابـي. وقد تبرر الوقاية الكيميائية الثانوية عند الأطفال دون عمر 3 سنوات لأن لديهم اختطار مرتفع للمرض المُنتَثِر disseminated؛ وقد يُستخدَم الأيزونيازيد منفرداً لمدة 6 شهور بسبب وجود اختطار قليل من طارئة الكائنات الحية المقاومة حيث يكون عبء الكائن الحي وضيعاً.

الحمل Pregnancy. لا يجب قطع المعالجة الدوائية أو

تأخيرها أثناء الحمل. بناءً على المبدأ العام لتقليل تعرض الجنين، يُعَدّ المساق العلاجي لثلاث أدوية معيارية، ولمدة 6 شهور (رقم 1 أعلاه) هو الأفضل. ينبغي استبعاد الستربتوميسين من أي تدبير (خطر تضرُّر العصب القحفي الثامن للجنين).

السُلّ اللاتنفسي Nonrespiratory tuberculosis. إنّ مبادئ المعالجة، أي اتّباع المعالجة المتعددة والمطوَّلة، مشابهة لمعالجة السل التنفسي. ولكن تكون المعالجة ضرورية الآن في حالات قليلة فقط. وينبغي في هذه الحالات القليلة البدء بالجراحة أولاً ثمّ تتبعها الوقاية الكيميائية. قد لا تتاح الأدوية للكثير من آفات السل المزمن نسبياً كنتيجة لعدَم توعية avascularity النسج المحيطة؛ كثيراً ما ينبغي أن تكون المعالجة مطوّلة والجرعات عالية high، لاسيما مع عدم إمكانية إزالة النسيج المتضرِّر بالجراحة، مثل سُلّ العظام.

سُلّ السحايا Meningeal tuberculosis. لا بدَّ من استعمال الإيزونيازيد والبيرازيناميد اللذين ينفذان جيداً إلى السائل النخاعي CSF. يدخل الريفامبيسين كثيراً إلى السحايا الملتهبة، لكن نفاذيته إلى السحايا غير الملتهبة تكون أقل من ذلك، والتدبير الفعال هو الأيزونيازيد، والريفامبيسين، والبيرازيناميد، والستربتوميسين. قد تحتاج المعالجة الاستمرار لمدى أطول بكثير من المقرر العلاجي القصير الأمد الحديث الخاص بالسل الرئوي.

الستيرويد الكُظْري والسُلّ Adrenal steroid and tuberculosis. قد يُعطى الكورتيكوستيرويد في السل الرئوي للمرضى المعتلين على نحو وخيم. فهو يُنقِص تفاعل الإصابة في الجسم تجاه البروتين السلّي tuberculoprotein ويوفّر الوقت للمعالجة الكيميائية في ممارسة التأثير. ويجعل المريض يشعر بتحسُّن سريع جداً. وفي غياب المعالجة الكيميائية الفعّالة، فإن الستيرويد الكظري يسبب إمتداد السلّ، فما ينبغي استخدامه منفرداً أبداً، لمَرَض آخر مثلاً، عندما يُشتَبَه بالسُلّ.

السل عند المنقوص المناعة Tuberculosis in the immunocompromised. يتطلب المصابون بنقص المناعة تدابير خاصة بسبب إمكانية عدواهُم على نحو أسرع عند تعرّضهم، وتكتنف عداواهم عادةً أعداداً ضخمةً من العصيات الدرنية tubercle bacilli (الداء العديد العصيات)، والمصابون بالإيدز AIDS أكثر ميلاً للعدوى بالذراري المقاومة للمضادات الحيوية. وعادةً ما يُبدأ بأربع أدوية على الأقل، ويُعزَل المرضى حتـــى الحصول على النتائج الباكتريولوجية وعند إظهارهم تحسناً سريرياً. وعندما تُبرهَن العداوى على اكتناف متفطّرات حساسة للمضادات الحيوية، يمكن استمرار المعالجة بالتدبير الملائم لمدة 6 شهور مع المتابعة الحريصة. قد تحدث مشاكل خصوصية من التآثرات المتعددة الأدوية أثناء المعالجة بمضادات السل لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات الفيروس القهقري antiretroviral.

الأدوية المضادة للسل
ANTITUBERCULOSIS DRUGS

الإيزونيازيد Isoniazid

يُعَدّ الإيزونيازيد (INAH, INH)، هيدرازيد حمض الإيزونيكوتينيك (isonicotinic acid hydrazide) فعالاً على نحو انتقائي ضد *المتفطِّرة السلية* لأنه يمنع تخليق المكونات الفريدة للجدران الخلوية المتفطرية. ولذا فهو مبيد جراثيم bactericidal ضد العصيات الفعالة المتعددة الأدوار (سواءً ضمن البلاعم macrophages أم في المقرات خارج الخلوية) ولكنه كابح جراثيم bacteriostatic ضد العصيات اللامنقسمة؛ ويمتلك فعالية قليلة ضد الجراثيم الأخرى أو لا يمتلك أي فعالية. يُمتَص الإيزونيازيد جيداً من السبيل الهضمي ويُوَزَّع خلال ماء الجسم، عابراً الحوائل barriers النسيجية بسرعة ويدخل إلى السائل النخاعي. وينبغي إعطاؤه دائماً في حالات وجود اختطار خاص من التهاب السحايا (السُلّ الدُخنـــي miliary tuberculosis والعَدوى الأولية). تُزال فعالية الإيزونيازيد مع مجموعة الأسيتيل ويُوَزّع معدل هذا التفاعل على نحو ثنائي الدارج bimodally (راجع علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics). إن العمر النصفي ساعة واحدة عند سريعي الأستلة و4 ساعات لدى البطيئين؛ ويُعَدّ التركيز البلازمي لحالة الثبات عند سريعي الأستلة أقل من نصف ما هو عليه بطيئي الأستلة، ولكن الجرعات الفموية المعيارية

(300 ملي غرام/يوم) في التدابير العلاجية اليومية تعطي تراكيز قاتلة للمتفطرة كافية في كلا المجموعتين.

الآثار الضائرة Adverse effects. إنّ الإيزونيازيد جيد التحمل. وإن ضرر الكبد الأثر الضائر الأوخم الذي يتراوَح من إرتفاع متوسط في إنزيمات الكبد إلى التهاب الكبد الوخيم والوفاة. وقد يحدث بالمستقلب (المستقلبات) المتفاعل كيميائياً، ومثال ذلك، أسيتيل هيدرازين acetyl hydrazine. تنشأ معظم الحالات في خلال الأسابيع الثمانية الأولى من المعالجة وينبغي رَصد اختبارات وظائف الكبد شهرياً أثناء هذه الفترة على الأقل.

يُعَد الأيزونيازيد مضاهئاً بنيوياً للبيريدوكسين pyridoxine. ويُسَرِّع إطراحه، والنتيجة الرئيسية لذلك هو اعتلال الأعصاب المحيطي مع اخدرار numbness ونخز tingling القدم، ويكون الاكتناف الحركي أقل شيوعاً. ويُعَد الاعتلال العصبـــي أكثر تواتراً. عند بطيئي الأستلة، وسيِّئي التغذية، والمسنّين والمصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشري HIV، ومرض الكبد والكحولية alcoholism. وينبغي أن يتناوَل هؤلاء الأشخاص البيريدوكسين 10 ميلي غرام/يوم بالفم، الذي يقي من اعتلال الأعصاب ولا يتداخل مع التأثير العلاجي؛ ويُفَضِّل بعضهم إعطاء البيريدوكسين لجميع المرضى. تتضمن الآثار الضائرة الأخرى الاضطرابات النفسية، وعدم التناسق incoordination، والتهاب العصب البصري والاختلاجات.

يثبط الأيزونيازيد استقلاب الفِنيتوين phenytoin، والكربامازيبين carbamazepine والإيثوسكسيميد ethosuxi-mide، فيزيد من تأثيراتها.

الريفامبيسين Rifampicin

للريفامبيسين فعالية مبيدة للجراثيم ضد العصيّة السلية، مقارنةً مع الإيزونيازيد. ويستخدَم أيضاً لمعالجة الجذام.

يعمل بتثبيط تخليق الرنا RNA، وتكون الجراثيم حساسة لهذا التأثير بتراكيز أخفض بكثير من حساسة الخلايا الثديية؛ ويُعَدّ فعالاً ولاسيما ضد المتفطِّرة التـــي يوجد نصفها ضمن الخلايا. وللريفامبيسين مجال عريض من الفعالية المضادة للمكروب. وتتضمن الاستخدامات الأخرى الجذام leprosy، وداء الفيالقة Legionnaires' disease الوخيم (مع الإريثروميسين أو السيبروفلوكساسين)، وفي الوقاية الكيميائية من التهاب السحايا بالمكورة السحائية، والعدوى الوخيمة بالعنقودية (مع الفلوكلوكساسيلين أو الفانكوميسين).

يُمتَصّ الريفامبيسين جيداً من السبيل المعدي المعوي. وينفذ جيداً إلى معظم النسج. ويُعَدّ دخوله إلى السائل النخاعي CSF كافياً للمحافظة على تراكيز علاجية بالجرعات الفموية الطبيعية عندما تكون السحايا ملتهبة، ويختفي هذا الدخول مع اختفاء الالتهاب في خلال شهر أو شهرين.

تأخذ عودة الدوران المعوية الكبدية دورها، ويُزال حوالي 60% من الجرعة المفردة فعلياً مع البراز؛ ويحدث إطراح بولي للدواء غير المتبدّل unchanged أيضاً. يبلُغ العمر النصفي 4 ساعات بعد الجرعة البدئية، ولكنه يَقْصُر مع إعادة التجريع لأن الريفامبيسين مُحَرِّض إنزيمي فعال جداً ويزيد استقلاب ذاته (واستقلاب العديد من الأدوية الأخرى، راجع ما سياتـــي).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. نادراً ما يسبب الريفامبيسين أي سمية خطيرة. تتضمَّن التفاعلات الضائرة الاحمرار والحكّة مع طفح rash أو بدونه، ونقص الصفيحات الدَموية thrombocytopenia. وقد يحدث ارتفاع في البيليروبين البلازمي والإنزيمات الكبدية عند بدء المعالجة وغالباً ما تكون عابرة ولا تدعو لإيقاف الدواء؛ ومع ذلك فقد حدث التهاب كبد قاتل. ويجب فحص وظيفة الكبد قبل بدء المعالجة وأثناء الشهور القليلة الأولى من المعالجة على الأقل. وإن التجريع المتقطّع، أي الأقل من مرتين أسبوعياً، إما كجزء من التدبير أو بسبب الامتثال الضعيف، يُعَزِّز حدوث تأثيرات مُعَيَّنة ربما تمتلك أساساً مناعياً، وهي، المتلازمة المشابهة للنـــزلة الوافدة influenza-like syndrome (الوعكة malaise، الصداع والحمى، وقِصَر النَفَس والأزيز wheezing)، وفقر الدم الانحلالي الحاد ونقص الصفيحات الدموية والفشل الكلوي الحاد مع انحلال الدم في كثير من الأحيان. يُعَد تصبُّغ البول بالأحمر وكذلك الدموع والبلغم، مشعراً مفيداً على

تناول المريض للدواء. ويمكن للريفامبيسين أيضاً أن يسبب تصبغاً برتقالياً للعدسات اللاصقة اللينة soft contact lenses.

التآثرات Interactions. يُعَدّ الريفامبيسين مُحرِّضاً إنزيمياً قوياً ويسرّع استقلاب أدوية كثيرة جداً، تتضمن الوارفارين warfarin، ومانعات الحمل الستيرويدية، والمسكنات المنومة narcotic analgesics، والعوامل المضادة للسكري الفموية، والفنيتوين phenytoin والدابسون dapsone. وقد تُطلَب زيادة مناسبة في مقدار الجرعات dosage وطرائق بديلة لمنع الحمل contraception لتعويض زيادة استقلاب الدواء (راجع أيضاً فرط جرعة الباراسيتامول، الفصل 15).

للريفابوتين Rifabutin (العمر النصفي 36 ساعة) فعالية مشابهة وكذا التأثيرات الضائرة، ويستخدم للوقاية من عدوى *المتفطّرة الطيريّة Mycobacterium avium* عند مرضى الإيدز، ولمعالجة العدوى المتفطّرية السلية وغير السلية بالتوليف مع الأدوية الأخرى.

البيرازيناميد Pyrazinamide

يشتق البيرازيناميد من النيكوتيناميد nicotinamide ويُتضمَّن في تدابير توليفات الاختيار الأول لقدرته على إبادة الجراثيم المقيمة داخل الخلايا، أي المتفطّرات المستمرة الانقسام أو نصف الهاجعة semidormant، وغالباً ضمن الخلايا. ويعتمد عمله على نشاط البيرازيناميداز pyrazinamidase داخل الجراثيم التـــي تحوّل البيرازيناميد إلى حمض البيرازينويك pyrazinoic acid الفعّال؛ ويُعَدّ هذا الإنزيم أكثر فعالية في البيئة الحمضية مثل داخل الخلايا. والدواء غير فعّال ضد *المتفطّرة الطيريّة Mycobacterium bovis*. يُمتَص البيرازيناميد جيداً من السبيل المعدي المعوي ويُستَقلَب في الكبد، ويظهر القليل جداً من الدواء بدون تبديل unchanged في البول (العمر النصفي 9 ساعات). وتُعَدّ تراكيزه في السائل النخاعي CSF متطابقة تقريباً مع تراكيزه في الدم، ولذا فالدواء ذو قيمة في التهاب السحايا السلّي. وتشير الخبرة في دول عديدة إلى أن البيرازيناميد مأمون الاستخدام أثناء الحمل.

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمّن فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والألم المفصلي arthralgia، وهي متواترة نسبياً مع التجريع اليومي، ولكنها أقل بالتجريع المتقطّع وعلى خلاف النقرس gout تصيب كلاً من المفاصل الكبيرة والصغيرة. يثبط حمض البيرازينويك pyrazinoic acid، وهو المستقلب الرئيسي للبيرازيناميد الإفراز النبيبـــي الكلوي لليورات. وغالباً ما تُعَدّ المعالجة الأعراضية بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية كافية، وقلّما نضطر إلى قطع تناول البرازيناميد بسبب الألم المفصلي ولا يُعَد التهاب الكبد المرتبط بالجرعات العالية على نحو خاص مشكلةً مع المقررات العلاجية القصيرة الحديثة. ويحدث أيضاً فقر الدم الحديدي الأرومات sideroblastic anaemia والشرَى urticaria.

الإيثامبوتول Ethambutol

يُعد الايثامبوتول كابحاً للجراثيم bacteriostatic، يستخدم بالتزامن مع الأدوية الأخرى المضادة للسل لتأجيل طارئة العصيات المقاومة أو منعها. يُمتَصّ جيداً في السبيل المعدي المعوي وتحدث تراكيز فعالة في معظم أنسجة الجسم وتتضمن الرئة؛ يمكن أن تصل إلى السائل النخاعي CSF بما يكفي لتثبيط نمو المتفطرات في التهاب السحايا السلّي لكن لا تعبر كميات كافية إلى السائل النخاعي عندما لا تكون السحايا ملتهبة. يطرح على نحو رئيسي بطريق الكلية وبالإفراز النبيبـــي وكذلك بالترشيح الكبيبـــي (العمر النصفي 4 ساعات)؛ ينبغي إنقاص الجرعة عندما تكون وظيفة الكلية مُختَلّة.

الآثار الضائرة Adverse effects إنّ الايثامبوتول غير سام نسبياً بالجرعات الفموية الموصى بها (15 ملي غرام/ كيلوغرام/ يوم) (مع مراعاة الوظيفة الكلوية المنقوصة). يُعَدّ التهاب *العصب البصري optic neuritis* (الوحيد الجانب unilateral أو الثنائي الجانب bilateral) مشكلةً رئيسية مسببة لنقصان حدّة البصر، والعُتمات المركزية central scotomata، ونقصان الرؤية المحيطية الأحيانية أيضاً وعمى الألوان بين الأحمر والأخضر. وتنعكس هذه التبدّلات مع إيقاف المعالجة الفجائي؛ وقد يصير المريض أعمى إذا لم توقف المعالجة. ومن الحكمة ملاحظة أي قصة مرضية عينية وإجراء الاختبارات الأساسية للبصر قبل الشروع بالمعالجة بالايثامبوتول. وينبغي

عدم إعطاء الدواء للمرضى المنقوصي الرؤية أو لمن لا يلاحظون أي تدهور إضافي ضئيل. ينبغي إخبار المرضى أن ينتبهوا إلى قراءة الطباعة الصغيرة في الجرائد (بكل عين على حدة) وإيقاف الدواء حالاً عند أي تدهور والسعي إلى المَشورة. وينبغي إعطاء المرضى الذين لا يمكنهم فهم ذلك وتطبيقه ولاسيما الأطفال معالجةً بديلة إن أمكن. وتُعَدّ الحاجة إلى الرصد العينــي المُتَخصِّص المتكرِّر موضوعاً خلافياً. ويحدث التهاب أعصاب محيطي لكنه نادر.

الستربتوميسين: راجع ما سبق.

الثياسيتازون Thiacetazone

يُعَد الثياسيتازون كابحاً للسُلّ tuberculostatic ويستخدم مع الإيزونيازيد لتثبيط طارئة المقاومة للدواء الأخير. يُمتَصّ في السبيل المعدي المعوي، ويستقلب جزئياً ويطرح جزئياً في البول أيضاً (العمر النصفي 13 ساعة).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمَّن أعراضاً معدية معوية، والتهاب الملتحمة والدُوار vertigo. أما التأثيرات الأخطر فهي الحمامى المتعددة الأشكال erythema multiforme، وفقر الدم الانحلالي، وندرة المحببات agranulocytosis، والوذمة المخيّة والتهاب الكبد.

الأدوية البديلة أو المُدَّخَرَة Alternative or reserve drugs تُستعمل حيث توجد مشكلات عدم تحمُّل الدواء والمقاومة الجرثومية. وهي موجودة في هذا الصنف بسبب سميتها الأعلى أو نجاعتها الأقل وتتضمن: *الإيثيوناميد ethionamide* (تهيج معدي معوي، تفاعلات أرجية)، *والكابريوميسين capreomycin* (سام للكلية nephrotoxic) *والسيكلوسيرين cycloserine* (فعّال لكنه سامّ للعصب neurotoxic). وللمضادات المكروبية الكينولونية مثل *السيبروفلوكساسين ciprofloxzcin* والماكروليدات المدخلة حديثاً جداً مثل الكلاريثروميسين clarithromycin والآزيثروميسين azithromycin فعالية مفيدة أيضاً ضد المتفطّرات.

الجُذام LEPROSY

إنَّ المعالجة الفعالة للجذام معقَّدَة وتتطلَّب خبرةً كبيرة للحصول على أفضل النتائج. وتتطلَّب مشكلات الجذام المقاوِم الآن استخدام معالجة دوائية متعدِّدة وتكتنف ما يلي:

- للمرض *القليل العصيات paucibacillary*: الدابسون dapsone والريفامبيسين لمدة 6 شهور.
- للمرض *المتعدد العصيات multibacillary*: الدابسون، والريفامبيسين، والكلوفازيمين clofazimine لمدة سنتين. وقد تكون المتابعة لمدة 4 – 8 سنوات ضروريّةً.

الدابسون Dapsone. سلفون sulphone كابح للجراثيم bacteriostatic (متعلّق بالسلفوناميدات، ويعمل بالآلية نفسها، راجع الفصل 12)، ويُعَدّ منذ سنوات عديدة الدواء المعياري لمعالجة جميع أشكال الجذام. تسمَح المعالجة غير المنتظمة وفترتها غير الكافية بالدواء المفرد بطارئة المقاومة، الأولية والثانوية، لتصير مشكلةً رئيسية. ويستخدم الدابسون أيضاً لعلاج التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis، ويُعطى من أجل *المتكيسة الرئوية الجؤجؤية Pneumocystis carinii* و(البيريميثامين pyrimethamine) للوقاية من الملاريا. يبلغ عمره النصفي 27 ساعة. وتتراوَح الآثار الضائرة من أعراض معدية معوية إلى ندرة المحببات agranulocytosis، وفقر الدم الانحلالي والتفاعلات الأرجية المعمَّمَة التــي تتضمَّن التهاب الجلد التقشري exfoliative dermatitis.

الريفامبيسين Rifampicin يُعَدّ كابحاً للجراثيم (أنظر سابقاً) ومأموناً وفعالاً عند إعطائه مرة شهرياً. إن هذا الفاصل الطويل يجعل المراقبة المباشرة لإعطاء الريفامبيسين معقولة، وهذا ما تتطلبه التدابير العلاجية السابقة.

الكلوفازيمين Clofazimine يمتلك فعلاً كابحاً للجذام leprostatic وتأثيراً مضاداً للالتهاب مما يقي من الحمامى المَعْقدة الجذامية erythema nodosum leprosum. ويسبب أعراضاً معديةً معوية. ويحدث أيضاً تصبغ مُحمَرّ في الجلد وآفات جلدية أخرى، وقد تستديم شهوراً بعد إيقاف تناول

الدواء. يبلغ العمر النصفي 70 يوماً.

مضادات الجذام الأخرى Other antileprotics تتضمَّن الإيثيوناميد ethionamide والبروثيوناميد prothionamide. وعلى الرغم من الماضي السيئ السمعة للثاليدوميد thalidomide فلا يزال يجد استخداماً مع الكورتيكوستيرويد في السيطرة على التفاعلات الجذامية الأرجية.

العداوى الجرثومية الأخرى
OTHER BACTERIAL INFECTIONS

الحروق Burns. يمكن إنقاص العدوى بتطبيق كريم سلفاديازين الفضة silver sulphadiazine. قد يحدث امتصاص كبير من أي سطح خام raw فيمكن أن يسبب استخدام الأمينوغليكوزيدات، مثل مستحضرات النيوميسين سميّةً سمعية ototoxicity.

الغنغرينة الغازية Gas gangrene. يتلوث الجلد بين الخصر waist والركبتين knees على نحو طبيعي بالكائنات الحية اللاهوائية الغائطية. على كل حال فإن المواظبة على المستحضرات الجلدية من أجل عمليات جراحة تقويم العظام orthopaedic أو بَتْر الفخذ، لن تقتل جميع الأبواغ spores أو تزيلها. وإن الجراحة المجراة بسبب القصور الوعائي عندما تكون أكسجة النسيج ضعيفة ربّما تعقبها العدوى. وقد تحدث الغنغرينة الغازية (*المطثية الحاطمة clostridium perfringens*)؛ ويمكن الوقاية منها ببنـــزيل البنسلين أو المترونيدازول..

الجروح Wounds. تُعد الوقاية الكيميائية المجموعية ضروريةً لبضعة أيام على أقل تقدير في الجروح الملوَّثة حين تُترَك الخيوط تحت الجلد، وفي الجروح النافذة إلى تجاويف الجسم. ربما يُعَد الفلوكلوكساسيلين flocloxzcillin الأفضل، ولكن ينبغي إضافة المترونيدازول بحالة الجروح البطنية النافذة، ويجب مراعاة إضافة عامل فعال ضد الجراثيم الهوائية السلبية الغرام مثل، الجنتاميسين (راجع الكُزاز tetanus أيضاً).

الخراجات Abscesses والعداوى في العظم والتجاويف المصلية تُعالج وفقاً لحساسية الكائن الحي تجاه مضادات المكروبات ولكنها تتطلب جرعات عالية بسبب النفاذية الضعيفة. وقد نحتاج إلى التستيل instillation الموضعي للدواء.

داء الشعيات Actinomycosis. تُعَد *الشعية الإسرائيلية Actinomyces israelii* اللاهوائية حساسةً لأدوية عديدة، ولكن ليس للمترونيدازول، وتُعَد الإتاحة ضعيفة بسبب التليّف الورمي الحبيبـــي granulomatous fibrosis. تُعطى جرعات عالية من بنـــزيل البنسلين أو الأموكسيسيلين لأسابيع عِدَّة؛ وغالباً ما تكون العداوى مُختَلَطَة مع جراثيم لاهوائية أخرى ولذا غالباً ما يعطى المترونيدازول بالإضافة لتأكيد الفعالية ضد جميع مُكوّنات الخليط الجرثومي. قد يكون الكو أموكسيكلاف co-amoxiclav بديلاً ملائماً. وقد تُتطلب الجراحة.

داء البريميات Leptospirosis. ينبغي بدء المعالجة الكيميائية في خلال 4 أيام من بداية الأعراض كي تكون بأعظم الفعالية. يوصى ببنـــزيل البنسلين؛ وقد يُحَرَّض تفاعل هِركسهايمر Herxheimer (أنظر الزهري Syphilis). ويُعَدّ التدبير العلاجي الداعِم هاماً، ويتضمّن الانتباه إلى توازن السوائل ومراقبة أعراض الفشل الكبدي أو الكلوي أو القلبـــي.

داء لايم Lyme disease. إن حفظ الجلد مغطى واستخدام مُنَفِّرات الحشرات insect repellants يعدُّ فعالاً في الوقاية من لدغات القراد tick bites وإن الإزالة السريعة للقراد بعد التماس (في خلال 24 ساعة) ستمنع حدوث العدوى. تستجيب *البوريلّة البورغدورفرية Borrelia burgdorferi* في معظم تجلّيات المرض للأموكسيسيلين أو الدوكسيسيكلين doxycycline فموياً لمدة تصل حتـــى 21 يوماً، ولكن ينبغي إعطاء جرعات ضخمة من السيفوتاكسيم cefotaxime بالوريد ولمدة 14 يوماً عندما تغزو هذه الجراثيم الجهاز العصبـــي المركزي.

دليل القراءة الإضافية
GUIDE TO FURTHER READING

Adachi J A, Ostrosky-Zeichner L, DuPont H L, Ericsson C D 2000 Empirical antimicrobial therapy

Lew D P, Waldvogel F A 1997 Osteomyelitis. New England Journal of Medicine 336: 999–1007
Marik P E 2001 Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. New England Journal of Medicine 344: 665–671
Mead P S, Griffin P M 1998 *Escherichia coli* 0157;H7. Lancet 352: 1207–1212
Mylonakis E, Calderwood S B 2001 Infective endocarditis in adults. New England Journal of Medicine 345: 1318–1330
Nicolle L E 2000 Asymptomatic bacteruria—important or not? New England Journal of Medicine 343: 1037–1039
Rosenstein N E et al 2001 Meningococcal disease. New England Journal of Medicine 344: 1378–1388
Sobel J D 1997 Vaginitis. New England Journal of Medicine 337: 1896–1903
Steere A C 2001 Lyme disease. New England Journal of Medicine 345: 115–125
Whitty C J 1999 Erasmus, syphilis, and the abuse of stigma. Lancet 354: 2147–2148
Working Party 1996 Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. British Medical Journal 312: 430
for traveler's diarrhea. Clinical Infectious Diseases 31: 1079–1083
Arroll B, Knealy T 2001 Antibiotics for acute bronchitis. British Medical Journal 322: 939–940
Bisno A L 2001 Acute pharyngitis. New England Journal of Medicine 344: 205
Brown P D, Lerner S A 1998 Community-acquired pneumonia. Lancet 352: 1295–1302
Campion E W 1999 Liberty and the control of tuberculosis. New England Journal of Medicine 340: 385–386
Del Mar C et al 1997 Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. British Medical Journal 314: 1526–1529
Dixon T C et al 1999 Anthrax. New England Journal of Medicine 341: 815–826
Goldenberg D L 1998 Septic arthritis. Lancet 351: 197–202
Gorbach S L 1999 Antibiotics and *Clostridium difficile*. New England Journal of Medicine 341: 1690–1691
Jacobson R R, Krahenbuhl J L 1999 Leprosy. Lancet 353: 655–660
Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998 Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. Thorax 53: 536

14

العداوى الفيروسية والفطرية والأوالية والدودية
Viral, fungal, protozoal and helminthic infections

الملخّص

- **الفيروسات** تُمَثّل مُشكلةً للمعالجة الكيميائية أصعب من تلك التي للكائنات الحية الأرقى كالجراثيم، لأنها طفيليات داخل الخلايا تستعمل استقلاب خلايا المضيف host. لذا تُعَدّ السمية الانتقائية العالية أصعَب على الإنجاز. وقد أدى استعراف الفروق بين الاستقلاب الفيروسي والبشري إلى تطوير عوامل فعالة مضادة للفيروسات، التي ازدادت المعرفة الجيدة لأدوارها.
- **عدوى الفطريات** تتراوَح من حالات جلدية غير ملائمة إلى أمراض مجموعية مهددة للحياة؛ أصبحت هذه الأخيرة أكثر تواتراً كعداوى انتهازية عند المرضى المنقوصي المناعة بفعل الأدوية أو الإيدز AIDS، أو المتعرّضين لمُداخلات طبية وجراحية مُكَثَّفة في وحدات الرعاية المركّزة ICUs.
- **عدوى الأوالي Protozoal infections** تُعَدّ الملاريا المرض الطفيلي الرئيسي الساري في العالم. ونَصِفُ في هذا الفصل دورة حياة المتصوّرة plasmodium الوثيقة الصلة بالوقاية والمعالجة. وتُعَدّ المقاومة الدوائية مشكلةً متزايدة وتختلف بحسب التوضّع الجغرافي، وأنواع المتصوّرة.
- **الاحتشار بالديدان helminthic infestations.** يسبب مَراضَةً لا بأس بها. ويَلخص في هذا الفصل الأدوية الفعالة ضد هذه الكائنات الحية.

العداوى الفيروسية Viral infections

إنّ العوامل المضادة للفيروسات أكثر فعالية أثناء تكرُّر الفيروسات. وكلما أعطيت المعالجة باكراً كانت النتيجة أفضل. وتكمن الصعوبة الهامة في المقدار الملموس للتضاعف الفيروسي الذي يقوم بدوره غالباً قبل حدوث الأعراض. وبعيداً عن العدوى الأولية، تُعَدّ العِلَلْ الفيروسية تالية لاستنشاط reactivation الفيروس الخافي latent في الجسم. وقد يعانـي المرضى المنقوصو المناعة على نحو خاص من عِلَلْ وخيمة في كلا الحالتين. تستطيع الفيروسات تطوير مقاومة تجاه الأدوية المضادة للمكروبات، بمقتضيات متشابهة من أجل المريض، والمجتمع وتطوير الدواء. ويظهر (الجدول 1.14). المراجعة العامة للأدوية ذات الفعالية المبرهنة ضد الأمراض الفيروسية.

الحلأ (الهربس) البسيط والحماق النطاقي
Herpes simplex and varicella-zoster

الأسيكلوفير ACICLOVIR

يثبط الأسيكلوفير تخليق الدّنا الفيروسي viral DNA فقط بعد فَسْفَتَته بوساطة كيناز الثيميدين thymidine kinase الفيروسية النوعية، فهي المسؤولة عن منسبه العلاجي العالي. ويثبّط الأسيكلوفير المُفَسْفَر بوليميراز الدّنا DNA polymerase مما يمنع تشكّل الدّنا الفيروسي.

ويُعالِج على نحو فعّال الفيروسات الحلئية (الهربسة) الحسّاسة عندما يُعطى في مَساق العدوى مبكراً، ولكنه لا يستأصل العدوى المستديمة. ويُمتَص بإعطائه فموياً حوالي 20% منه من المعى، ولكن يُعَدّ هـــذا كافياً للمعالجة المجموعية

الجدول 1.14: أدوية الاختيار في العداوى الفيروسية.

الكائن الحي	دواء الاختيار	البديل
النطاق – الحماقي		
الحُماق chickenpox	الأسيكلوفير aciclovir	الفالاسيكلوفير valaciclovir أو الفامسيكلوفير famciclovir
داء النطاق zoster	الأسيكلوفير أو الفامسيكلوفير	الفالاسيكلوفير valaciclovir
الحلأ البسيط Herpes simplex		
التهاب القرنية keratitis	الأسيكلوفير (موضعياً)	
الشفوي lapial	الأسيكلوفير (موضعياً و/أو فموياً	الفالاسيكلوفير
التناسلي genital	الأسيكلوفير (موضعياً و/أو فموياً) الفامسيكلوفير (فموياً)	الفالاسيكلوفير البنسيكلوفير penciclovir
التهاب الدماغ encephalitis	الأسيكلوفير	
المُنتَشِر disseminated	الأسيكلوفير	الفوسكارنيت foscarnet
فيروس العوز المناعي البشري Human immunodeficienc y virus (HIV)	الزيدوفودين zidovudine الديدانوزين didanosine الريتونافير ritonavir الإنديناڤير indinavir الساكوينافير saquinavir النلفينافير nelfinavir	الزالسيتابين zalcitabine الستافودين stavudine الأميفودين lamivudine النفيرابين nevirapine الأباكافير abacavir الإفافيرنز efavirenz
التهاب الكبد C، B أو D	الأنتروفيرون الفا -2-أ و2-ب Interferon alfa -2a and 2b	اللاميفودين lamivudine
النـــزلة الوافدة Influenza A	الزاناميفير zanamivir	الأمانتادين amantadine
الفيروس المُضَخِّم للخلايا Cytomegalovirus (CMV)	الغانسيكلوفير ganciclovir	الفوسكارنيت foscarnet (لالتهاب الشبكية عند المرضى المصابين بفيروس العوز المناعي البشري HIV) الأويدوفوفير oidofovir
الفيروس المخلوي التنفسي Respiratory cyncytical virus	التريبافيرين tribavirin	

لبعض العداوى. يتوزَّع على نحو واسع في الجسم؛ ويصل تركيزه في السائل النخاعي CSF قرابة نصف تركيزه البلازمي، وقد يكون تركيزه في الدماغ أقلّ. وتؤخَذ هذه الفروق في الحِساب عند التجريع dosing لالتهاب الدماغ encephalitis الفيروسي (الذي يجب إعطاء الأسيكلوفير بالوريد من أجله). يُطرَح الدواء في البول (العمر النصفي 3 ساعات). ويعطى الدواء 5 مرات/يوم للاستعمال الفموي أو الموضعي.

دواعي استعمال للأسيكلوفير تتضمن ما يلي:

فيروس الحلأ البسيط Herpes simplex

- عداوى الجلد، وتتضمن الحلأ الشفوي labial والتناسلي genital، البدئي والراجع recurrent (على شكل كريم)، وهو أكثر فعاليةً أثناء تشكّل الآفات الجديدة؛ وعداوى الأغشية المخاطية (كأقراص أو مستعلقات فموية).
- التهاب قرنيَة العين ocular keratitis (كمرهم).
- للوقاية والعلاج عند منقوصي المناعة (فموياً، كأقراص أو مُستَعلَق suspension).
- التهاب الدماغ encephalitis، المَرَض المُنتَشِر disseminated disease (بالوريد).

جرى التبليغ عن فيروس **الحلأ البسيط** المقاوم للأسيكلوفير عند المصابين بالإيدز AIDS؛ يستعمل الفوسكارنيت foscarnet في هذه الحالة.

الفيروس النطاقي الحُمّاقي Varicella-zoster virus:

- الحُمّاق chickenpox، ولاسيما عند منقوصي المناعة (يُعطى بالوريد) أو عند منقوصي المناعة المصابين بالتهاب الرئة أو الكبد (بالوريد).
- الهِرْبس النطاقي shingles عند الأشخاص المنقوصي المناعة (كأقراص أو مُستَعْلَق، والأفضل في خلال 48 ساعة من ظهور الطفح rash). وغالباً ما تحدث أعراض أوخم لدى الأشخاص المنقوصي المناعة ويتطلبون الإعطاء بالوريد.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions هي قليلة الوضوح. ويسبب المرهم العينـــي إحساساً لاسعاً عابراً وخفيفاً واعتلال قرنية keratopathy متقطّع ومنتشر سطحياً

يزول مع إيقاف الدواء. قد يسبب الاستخدام بالفم أو بالوريد أعراضاً معدية، والصداع والتفاعلات العصبية النفسية. ويسبِّب التسرّب بسبب الاستخدام الوريدي التهاباً موضعياً وخيماً.

الفالاسيكلوفير Valaciclovir هو طليعة دواء prodrug (إستر) للأسيكلوفير، أي، يتحرَّر الأسيكلوفير الأم بعد الإعطاء بالفم. ويسمَح التوافر البيولوجي الأعلى للفالاسيكلوفير (حوالي 60%) بالتجريع كل 8 ساعات فقط. يستعمل لمعالجة عداوى الحلأ النطاقي وعداوى الحلأ البسيط للجلد والأغشية المخاطية.

الفامسيكلوفير Famciclovir هو طليعة دواء للبنْسيكلوفير penciclovir الذي يشبه الأسيكلوفير؛ يستعمل لعداوى الحلأ النطاقي والحلأ البسيط التناسلي genital herpes simplex. ونحتاج لإعطائه كل 8 ساعات فقط. ويتاح البنسيكلوفير أيضاً على شكل كريم لمعالجة الحلأ البسيط الشفوي lapial.

الإدوكسوريدين Idoxuridine كان مضاد الفيروسات الأول المستعمل على نطاق واسع. حَلّ محلّه الأسيكلوفير وهو فعَّال موضعياً بدرجات مختلفة للحلأ (الهِربس) البسيط العينـي والجلدي مع تفاعلات ضائرة قليلة.

فيروس العَوَز المناعي البشري
Human immunodeficiency virus (HIV)

مبادئ عامة GENERAL PRINCIPLES

- لا تُزيل العوامل الحالية المضادة للفيروسات أو توليفاتها عدوى HIV، ولكن تحدث التوليفات الأكثر فعالية (تُدعى المعالجة المضادة للفيروس القهقري العالية الفعالية highly-active antiretroviral therapy, HAART) كَبتاً شديداً لتكرُّر viral replication عند العديد من المرض مما يتسبَّب في استِنْشاء reconstitution الجهاز المناعي. ويمكن قياس ذلك بهبوط التحميل الفيروسي viral load البلازمي وزيادة أعداد الخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic Thiopental-cells (تَعْداد CD_4) في بلازما المرضى. تَنْقُص معدلات العداوى الانتهازية كالتهاب الرئة *بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية Pneumocystis carinii* والتهاب الشبكية بالفيروسه المُضخمّة للخلايا CMV retinitis عند المرضى الذين تحسن لديهم تعداد CD_4 ونلاحظ زيادة مأمول العمر لديهم. وعلى كل حال يجب موازنة نجاعة كبت الفيروس تجاه اختطارات التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن استخدام أدوية متعددة. تُنقص المعالجة التوليفية اختطارات طارئة المقاومة تجاه الأدوية المضادة للفيروس القهقري، والتـي تتزايد في الوقوع حتـى عند مرضى HIV المشخَّص حديثاً.
- تشمل المعالجة المضادة للفيروس القهقري العالية الفعالية HAART مثبطات للمُنْتَسخَة العكسية للنوكليوزيد nucleoside reverse transcriptase inhibitors التـي تستخدم مع مثبط للمُنْتَسخَة العكسية للانوكليوزيد non-nuclosiid reverse transcriptase inhibitor أو واحد أو اثنين من مثبطات البروتياز Protease inhibitors.
- يستند قرار البدء بالمعالجة المضادة للفيروس القهقري إلى تعداد الخلايا CD_4، والتحميل الفيروسي load البلازمي وشدّة الأعراض السريرية للمريض. وتُحَوَّل المعالجة إلى التوليفات البديلة عندما تتدهوَر هذه المُتَغيِّرات. وتَتراكم المعلومات المتاحة عن الأدوية والتوليفات شهرياً ويُفَضَّل اختيار العوامل بعد الرجوع إلى نصيحة الخبرة المُعاصرة.
- يُقدّم الحمل والإرضاع من الثدي مشاكل خاصة؛ وغاية المعالجة في هذه الفترة تصغير السمية على الجنين إلى الحد الأدنـى أثناء إنقاص التحميل الفيروسي الأمومي وكذلك النتائج الكارثية من نقل HIV للوَليد neonate. وتُعَدّ الوقاية من النقل الأمومي – الجنينـي، والأمومي – الرضيعي الطريقة الأكثر فعاليةً وتكلفةً في استخدام الأدوية المضادة للفيروس القهقري antiretroviral drugs في الدول الأقلّ تطوُّراً.
- تترابط المعالجة التوليفية المضادة للفيروس القهقري مع إعادة توزيع دهون الجسم عند بعض المرضى ("متلازمة الحَثَل الشحمي lipodystrophy syndrome")، وقد تسبب

مثبطات البروتياز اضطراب استقلاب الشحوم والغلوكوز. وينبغي إنجاز الاختبارات المخبرية المناسبة لرصد هذه التأثيرات.

- تَدَعُ المناعة المُختَلّة المتواسَطَة بالخلايا المُضيف host فريسةً للعداوى الكثيرة التـــي تتضمن: داء المبيضات candidiasis، والفُطار الكُرَوانـــي coccidioidomy، وداء خَفيّات الأبواغ cryptosporidiosis، وداء الفيروس المُضَخِّم للخلايا cytomegalovirus، والحلأ البسيط، وداء النوسَجات histoplasmosis، والتهاب *الرئة بالمتكيّسة الرئوية الجؤجؤية Pneumocystis carinii*، داء المقّوسات toxoplasmosis والسُّل (بالكائنات الحية المقاومة للعديد من الأدوية). ويُشار إلى معالجة هذه الحالات في مكان آخر في هذا من النص؛ وللمراجعة الشاملة للوقاية المضادة للمكروبات من العداوى الانتهازية عند المصابين بعدوى فيروس العوَز المناعي البشري HIV، نحيل القراء إلى Kovac and Masur 2000 New England Journal of Medicine 342: 1416.

قد تستخدم الأدوية المضادة للفيروس القهقري الإصابات بالتوليف لإنقاص اختطارت اكتساب HIV من الإصابات العارضة لوخز الأدوات الحادة الملوَّثة كالإبَر needles. وينبغي اتخاذ القرار بتقديم هذه الوقاية التالية للتعرّض، وكذلك التوليف الأمثل من الأدوية المستخدمة، بوساطة الخبراء، ويجب بدء إعطاء الأدوية سريعاً (في خلال بضعة ساعات من الإصابة).

مثبطات المُنتَسِخَة العكسية للنوكليوزيد NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

الزيدوفودين Zidovudine (Retrovir)

يتضاعَف فيروس العَوز المناعي البشري بتحويل طاق الرّنا المُفرد single-stranded RAN إلى الدّنا المزدَوج الطاق double strended DNA الذي يُحْضَن في دَنا المضيف (الثوي) host DNA؛ ويُنجَز هذا التحوُّل الحاسِم، والمُعَاكِس للانتساخ الخلوي الطبيعي للحموض النووية، وساطة *إنزيم المُنتَسِخَة العكسية reverse transcriptase*. كان الزيدوفودين، كثلاثي الفسفات، أول دواء يُدخَل كمضاد للفيروس HIV ويمتلك إلفة عالية للمُنتسخَة العكسية. ويندمج هذا الإنزيم مع سلسلة الدّنا الفيروسية viral DNA chain، مسبباً سلسلة نهائية مُبتَسرَة. ويجب إتاحة الدواء باستمرار لِمَنْع التبديل الفيروسي لدَنا المضيف host DNA، الذي يُعَدّ مستديماً إن حَدَث.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الزيدوفودين جيداً من السبيل المعدي المعوي (المتاح كمحافظ capsules وشراب) وتجري تصفيته سريعاً من البلازما (العمر النصفي 1 ساعة)؛ وتبلغ تراكيزه في السائل النخاعي CSF نصف تراكيزه في البلازما تقريباً. ويتاح وريدياً أيضاً للمرضى العاجزين عن تناول الأدوية الفموية أحياناً. تُزال فعالية الدواء استقلابياً على نحو رئيسي، وتُطرَح 20% منه بدون تبديل بالكلية.

الاستعمالات Uses. يُستَطَبّ الزيدوفودين للمظاهر الخطيرة من عدوى فيروس HIV عند مرضى متلازمة العَوَز المناعي المُكتسَب (الإيدز AIDS) أو المُعَقّد المرتبط بالإيدز، أي، المصابين بالعدوى الانتهازية، والأعراض البنيوية أو العصبية، أو المرضى الذين انخفض تعداد CD_4 لديهم؛ وتُنقِص المعالجة تواتر العداوى الانتهازية وتُطيل البُقيا عندما يستخدَم في توليفات فعّالة. ويُستَطَب أيضاً منفرداً للنساء الحوامل ولأنسالِهنَّ للوقاية من نقل فيروس HIV الأمومي الجنيـــي.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions قد تتضمّن الباكرة في المعالجة، القهم anorexia، والغثيان، والقيء، والصداع، والدوخة dizziness، والوعكة malaise والألم العضلي myalgia، ولكن يتطوَّر تحمّل لهذه الأعراض وعادةً ما لا تحتاج الجرعة إلى تبديل. أما الأخطر فهي فقر الدم وقلّة العدلات neutropenia التـــي كثيراً ما تحدث مع الجرعة المرتفعة high، ومع المرض المُتقدِّم. وقد ينشأ اعتلال عضلي سُمّي toxic myopathy (غير قابل للتمييز بسهولة عن الاعتلال العضلي المترابط مع HIV) مع الاستخدام الطويل الأمد. ونادراً ما تحدث متلازمة النَخْر الكبدي مع الحماض اللبنـــي (اللاكتيكي) lactic acidosis باستخدام الزيدوفودين (وغيره من مثبطات المُنتَسِخَة العكسية).

الديدانوزين (DDI) Didanodine يملك أمداً أطوَل بكثير داخل الخلايا من الزيدوفودين، أي فعالية مطوَّلة مضادة للفيروس القهقري. ويُمتص الديدانوزين سريعاً ولكن على نحو غير كامل من السبيل المعدي المعوي ويُوَزَّع على نحو واسع في ماء الجسم؛ يُطرح 30 – 65% منه في البول بدون تغيير unchanged حيث يدخُل الترشيح الكبيبـــي والإفراز الأنبوبـــي (العمر النصفي 1 ساعة). قد يسبب الديدانوزين التهاب البنكرياس بنسبة وقوع 7% مع الجرعة 500 ملي غرام/يوم؛ يمكن تحمُّل الجرعة المنقوصة بعد زوال الأعراض. وتتضمـن الآثار الضائرة الأخرى اعتلال الأعصاب المحيطية، وفرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والإسهال، وقد تعطي كل منها سبباً لإنقاص الجرعة أو عدم الاستمرار بالدواء. وينقص الحموضة المعدية، ممّا يُخِلّ بامتصاص عدد من الأدوية المستخدمة كثيراً عند المصابين بالإيدز وتتضمن الدابسون، والكيتوكينازول ketoconazole، والكينولونات والإندينافير indinavir.

الزالسيتابين (DDC) Zalcitabine (العمر النصفي 1 ساعة) يُعَدّ مشابهاً لما سبق. تتضمّن الآثار الضائرة اعتلال الأعصاب المحيطية، والتهاب الكبد والبنكرياس الذي يُعدّ سبباً لعدم الاستمرار بالدواء. وقد جرى التبليغ أيضاً عن التقرح الفموي، والأعراض المعدية المعوية وكبت نقي العظم.

اللاميفودين (3TC) Lamivudine مُثبِّط للمنْتَسِخَة العكسية revers transcriptase مع عمر نصفي طويل نسبياً داخل الخلايا (14 ساعة؛ وفي البلازما 6 ساعات). يبدو أن اللاميفودين بتوليفه مع الزيدوفودين يُنقص التحميل الفيروسي viral load على نحو فعال ويمكن تَحَمُّله جيداً، رغم إمكانية إحداثه لكبت نقي العظم. ونادراً ما يحدُث التهاب البنكرياس. ويستخدم اللاميفودين أيضاً لمعالجة عدوى التهاب الكبد المزمن ولكن بُلِّغَ عن ذراري مقاومة من الفيروس.

الأباكافير Abacavir (العمر النصفي 2 ساعة) قد يُثبط المُنْتَسِخَة العكسية الأكثر قوةً. وعادةً ما يكون مُتحمَّلاً، ولكن قد تتضمّن الآثار الضائرة تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity ولاسيما في خلال الأسابيع الستة الأولى من المعالجة.

الستافودين Stavudine (العمر النصفي 1 ساعة). بُلِّغ عن سمية كبدية والتهاب البنكرياس، وقد يحدث اعتلال عصبـــي محيطي متعلّق بالجرعة.

مثبطات البروتياز PROTEASE INHIBITORS

تُكَوِّن مثبطات البروتياز صِنفاً جديداً من العوامل المضادة لعدوى فيروس HIV. يُنتِج فيروس HIV في عملية تضاعفه (تكراره) replication بروتيناً. البروتياز تَفلَعْ هذا البروتين إلى أجزاءه المُكَوِّنة التـــي لا تلبث أن يُعاد تجميعها في جسيمات الفيروس؛ تُسَبِّب مثبطات البروتياز اضطراباً لهذه العملية الأساسية.

أظهَرت مثبطات البروتياز أنها تُنقِص تركيز الرَنا الفيروسي viral RNA ("التحميل الفيروسي viral load")، وتزيد تعداد CD_4 وتُحَسِّن البُقيا survival عندما تستخدَم بالتوليف مع عوامل أخرى وبالمقارنة مع الغُفل placebo. تُستَقلَب بشدّة بنظائر إنزيمات isoenzymes منظومة السيتروكروم P450، وكذلك بالستوكروم CYP3A4 المُكتَنَفَة في استقلاب أدوية كثيرة. ويَبلُغ العمر النصفي لهذه المثبطات حوالي 2 – 4 ساعات. ولهذه الأدوية تأثيرات علاجية متشابهة كثيراً وتتضمن:

الأمبرينافير، والإندينافير، واللوبينافير، والنلفينافير، والريتونافير والساكوينافير

Amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

الآثار الضائرة Adverse effects. ترابَطَت أنواع من التأثيرات مع هذه العوامل، وتتضمن الاضطراب المعدي المعوي، والصداع، والدوخة، واضطراب النوم، وزيادة في إنزيمات الكبد، وقلّة العَدِلات neutropenia، والتهاب البنكرياس، والطفح rashes.

التآثرات Interactions. يُوَفِّر إكتناف مثبطات البروتياز مع منظومة السيتروكروم P450 نطاقاً من التآثرات مع مواد كثيرة جداً. فالعوامل التـــي تُحَرِّض إنزيمات السيتوكروم P450 (مثل، الريفامبيسين، أو عشبة القديس جون St

John'wort) تُسرّع استقلابها، وتُنقص تركيزها البلازمي؛ أمّا مثبطات الإنزيم (مثل الكيتوكينازول، والسيميتيدين cimeti-dine) فتزيد تركيزها البلازمي؛ ويمكن للتنافس مع الأدوية الأخرى على إنزيمات السيتوكروم أن يؤدي إلى نتائج متباينة. يُعَدّ الريتونافير ritonavir نفسه مثبطاً قوياً للسيتوكروم CYP3A4 وCYP2D6. ويُستعمل هذا التأثير عند توليف الريتونافير بكمية صغيرة (في محافظ capsules) مع اللوبينافير لتثبيط استقلابه وزيادة نجاعته العلاجية. وينبغي أن يكون هذا الحساب كافياً لتحذير الطبيب، والمريض من بعد ذلك، لاتخاذ الحيطة الخاصة عند السعي لإعطاء أي دواء بالمشاركة مع مثبط للبروتياز.

مثبطات المُنتَسخة العكسية للانوكليوزيد

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTAS INHIBITORS

الإفافيرينــز Efavirenz يمتلك تأثيراً طويل الأمد ويتطلب الاستعمال لمرة واحدة في اليوم فقط (العمر النصفي 52 ساعة). يُعَد الطفح rash شائعاً نسبياً أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن عادةً ما يحدُث البُرْء بعد أسبوعين إضافيين؛ وينبغي إيقاف الدواء عندما يُعَدّ الطفح وخيما أو عند وجود إنفاط blistering، وتوسُّف desquamation، وإكتناف المُخاطية أو الحمّى. وتحدث تفاعلات ضائرة عصبية يمكن أن تنقص مع تناول الدواء؛ وقد بُلِّغ أيضاً عن تأثيرات جانبية معدية معوية، والتهاب الكبد والبنكرياس.

النيفيرابين Nevirapine يستعمل بالتوليف مع دوائين على الأقل من الأدوية الأخرى المضادة للفيروس القهقري، عادةً لعدوى HIV المُترَقّي أو المتقدّم، مع أنه يبدو فعالاً أيضاً في الحمل. ينفذ إلى السائل النخاعي جيداً، ويخضَع للاستقلاب الكبدي (العمر النصفي 28 ساعة). يؤخَذ مرة يومياً، يُزداد إلى مرتين يومياً إذا لم يُشاهد الطفح rash. يُعَدّ الطفح والتهاب الكبد من التأثيرات الجانبية الأشيَع.

تُعَدّ الأدوية المضادة لفيروس HIV موضع بحث وتطوير مُكثَّفين ويتوقَّع إيجاد عوامل جديدة تنتمي إلى واحد أو أكثر من الأصناف السابقة.

النزلة الوافدة Influenza A

الأمانتادين Amantadine

يُعَد الأمانتادين فعالاً فقط ضد النــزلة الوافدة A؛ ويعمل بالتداخُل مع الجين الفيروسي viral genome غير المُغَلّق وإطلاقه في خلية المضيف host. يمتَصّ جيداً من السبيل المعدي المعوي ويُزال في البول (العمر النصفي 3 ساعات). يمكن استخدام الأمانتادين فموياً للوقاية من العدوى بفيروس النــزلة الوافدة A ولمعالجتها (ولكن ليس النــزلة الوافدة B). ويتضمّن الأشخاص الذين يميلون للانتفاع به أكثر، المُضعَفين المصابين بالتعوق التنفسي والأشخاص الذين يعيشون في شروط مزدحمة، ولاسيما أثناء وباء النــزلة الوافدة

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن الدوخة، والعصبية، وخفّة الرأس lightheadedness والأرَق insomnia. وقد يحدث النعاس drowsiness، والهلوسات والهذيان dilirum والسبات coma عند المصابين باختلال الوظيفة الكلوية. قد تُحرِّض الاختلاجات، وينبغي تجنب الأمانتادين عند المرضى المصروعين epileptic.

الأمانتادين لداء باركنسون: أنظر الفصل 14.

الزاناميفير Zanamivir (Relenza)

يثبِّط الزاناميفير النورأمينيداز neuraminidase ممّا يحصر دخول فيروسات النــزلة الوافدة A وB إلى الخلايا الهدف وإطلاق نَسلها. يُعطى 5 ملي غرام من المسحوق الجاف مرتين يومياً في مساق علاجي من 5 أيام بوساطة مُنشق inhaler خاص. لقد أظهرت التجارب ذات الشاهد أن أمَد الأعراض ينقص من حوالي 6 إلى 5 أيام، مع الإنقاص القليل في متوسط زمن التناول للعودة إلى الفعاليات الطبيعية. ويكون إنقاص مدة الأعراض أكثر قليلاً في مجموعات الاختطار المرتفعة high، فيصبح عدد المرضى المحتاجين للمضادات الحيوية أقل.

كان الزاناميفير أحد الأدوية الأولى التــي تخضع للتقييم التكنولوجي في المعهد الوطنــي للامتياز السريري National Institute for Clinical Excellence (NICE) في المملكة المتحدة. وتوصي الـــ NICE بإدّخاره من أجل: المرضى ذوي

الاختطار (المصابين بالمرض التنفسي المزمن أو القلبي الوعائي، أو الكبت المناعي أو الداء السكري، أو لمن تجاوز 65 عاماً من عمره)؛ وعندما يوضّح الترصُّد الفيروسي في المجتمع أن فيروس النـــزلة الوافدة يجول في الدم؛ وفقط للمرضى الذين يحضرون في خلال 48 ساعة. من بَدْء الأعراض الشبيهة بالنـــزلة الوافدة.

لا **تُعَدّ التأثيرات غير المرغوبة Unwanted effects** شائعة، ولكن قد يُوَرِّثُ التشنج القصبـــي عند الربويين asthmatics ويُلاحظ الاضطراب المعدي المعوي والطفح rash موسمياً.

الفيروس المُضَخِّم للخلايا Cytomegalovirus

الغانسيكلوفير Ganciclovir

يُعَد الغانسيكلوفير مشابهاً للأسيكلوفير في طَرْز فعله، ولكنه أكثر سمِّيَّةً، بكثير. يعطى بالوريد أو بالفم ويُزال في البول، دون أن يتبدَّل معظمه (العمر النصفي 4 ساعات). ويُعَدّ الغانسيكلوفير فعالاً ضد أنماط عديدة من الفيروسات، ولكن سميته جعلَت استخدامه بالوريد مُحَدَّداً لعدوى الفيروس المُضخِّم للخلايا المهددة للحياة أو البَصر عند المرضى المنقوصي المناعة، و(بالفم) للمحافظة على المعالجة الكابتة لالتهاب لشبكية retinitis عند المصابين بالإيدز، وللوقاية من مرض الفيروس المضخم للخلايا CMV عند المرضى الذين يتناولون بالأدوية الكابتة للمناعة عقب زرع الأعضاء (ولاسيَّما زرع الكبد). وقد بُلِّغ عن عزل الفيروس المضخم للخلايا المقاوم للغانسيكلوفير.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمَّن قِلّة العَدلات neutropenia ونقص الصفيحات التـــي عادةً "وليس دائماً" ما تكون عكوسة بعد سحب الدواء. وينبغي تجنب مشاركة هذا الدواء مع الأدوية القوية المُخَمِّدة للنقي، ومثال ذلك، الكوتريموكسازول cotrimoxazole، والأمفوتريسين B، والزيدوفودين. أما التفاعلات الأخرى فهي الحمى، والطَفح، والأعراض المعدية المعوية، والتخليط confusion والنوبة seizure (وتحدث الأخيرة ولاسيما عندما يعطى بالمشاركة مع الإيميبينيم imipenem).

الفوسكارنيت Foscarnet يستعمل بالوريد لالتهاب الشبكية retinitis بسبب الفيروس المضخم للخلايا CMV للمصابين بعدوى الفيروس HIV عندما يكون الغانسيكلوفير ganciclovir مضاد استطباب؛ ويستخدم أيضاً لعلاج عدوى الفيروس الحلئي البسيط المقاومة للاسيكلوفير (أنظر الفصل 14). ويسبب آثاراً ضائرة كثيرة جداً تتضمن السمية الكلوية، والغثيان، والقيء، والتفاعلات العصبية وكبتاً للنقي.

السيدوفوفير Cidofovir يعطى تسربياً ووريدياً (كل 2 - 1 أسبوع عادةً) لالتهاب الشبكية بفيروس CMV عند المصابين بالإيدز عندما لا تكون الأدوية الأخرى مناسبة. تُعَدّ السمِّيّة الكلوية شائعة، لكنها تنقص بالإماهة hydration بالسوائل الوريدية قبل كل جرعة وبالإعطاء المُشارَك مع البروبنسيد probenecid. وقد بُلِّغ عن أنواع من التأثيرات الجانبية الأخرى، التـــي تتضمن كبت نقي العظم، الغثيان والقيء، والتهاب القزحية iritis والعِنَبِيَّة uveitis.

الفيروس المِخلوي التنفسي
Respiratory syncytial virus (RSV)

الريبافيرين Ribavirin (Tribavirin) ribavirin هو أحد النوكليوزيدات التخليقية التـــي يمكن إعطاؤها بالاستنشاق inhalation من مُنَفِّسَة ventilator لالتهاب القصيبات -bron chiolitis بفيروس RSV عند الرضَّع infants والأطفال children. وتُعَد نجاعة هذا الاستعمال موضع خلاف، وعادةً ما يُدَّخَر للحالات الأوخم، والحالات المصاحبة لعِللٍ موجودة، مثل كبت المناعة. يُعَدّ الامتصاص المجموعي systemic عن طريق الاستنشاق مهملاً. وهو فعّال بالفم (العمر النصفي 45 ساعة) لعلاج حمّى لاسا Lassa fever وبتوليفه مع الإنتروفيرون ألفا -2 ب interferon alfa-2b لعدوى التهاب الكبد C المزمنة (انظر لاحقاً). يُعَد الريبافيرين المجموعي systemic ماسخاً teratogen هاماً، وقد يسبب تأثيرات جانبية قلبية ودموية ومَعدِية معوية وعصبية.

الباليفيزوماب Palivizumab يمكن إعطاؤه شهرياً

بالعضل i.m. في الشتاء وبداية الربيع للرضع المختطرين لعدوى فيروس RSV. لوحظَت الحمى العابرة والتفاعلات الموضعية في مقر الحقن، ونادراً لاضطرابات المعدية المعوية، وقد تحدث قلّة الكريات البيض leucopnia واضطراب وظيفة الكبد.

الأدوية التي تُحَوِّر الجهاز المناعي للمضيف
Drugs that modulate the host immune system

الانترفيرونات Interferons

تنبّه العدوى الفيروسية إنتاج البروتينيات السكرية glycoproteins الدفاعية (الإنتروفيرونات) التـي تعمل: (1) مباشرةً على الخلايا غير المعرّضة للعدوى لتحريض الإنزيمات التـي تُدَرِّك الرّنا الفيروسي viral RNA؛ (2) على نحو غير مباشَر بتنبيه الجهاز المناعي. وتُحَوِّر الانترفيرونات أيضاً الآليات المُنَظِّمة للخلية وتُثبِّطُ النمو الورَمي neoplastic. وتُصَنَّف بصورة ألفا alfa، أو بيتا beta أو غاما gamma وِفقاً لخصائصها المستضدية antigenic والفيزيائية. إنّ الإنتروفيرونات ألفا (مصنَّفَة فِرعياً إلى 2b, -2a و-N1) فعالةٌ ضد حالات تتضمن ابيضاض الخلايا المُشَعِّرة hairy cell leukaemia، والابيضاض النقوي myelogenous leukaemia المُزمِن، وسرطانة carcinoma الخلايا الكلوية الراجعة recurrent أو النقيلية metastatic، وساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma عند المصابين بالإيدز (قد يكون هذا التأثير جزئياً بسبب فعاليته ضد فيروس HIV) وللأورام اللقمية condylomata المؤنّفَة acuminate (التآليل التناسلية genital warts).

يُحَسِّن الإنترفيرون ألفا -2أ interferon alfa-2a و2b من مظاهِر التهاب الكبد الفيروسي أيضاً، ولكن تختلف الاستجابات وِفقاً للعامِل المعدي (أنظر الفصل 26). وفي حين قد يستجيب المصابون بالتهاب الكبد B وC إلى الانتروفيرون الفا، فإن لدى المصابين بالتهاب الكبد C معدّلات أعلى higher في النكس relaps وقد يحتاجون معالجةً مطوَّلَة. يستخدم الأنتروفيرون الفا -2b بالتوليف مع الريبافيرين ribavirin لعدوى التهاب الكبد C المزمن المتوسط إلى الوخيم، ولكن ليس عند المرضى الذين يشربون الكحول بكثرة بسبب اختطار ضرَرَ الكبد. وتُنْتِج المعالجة الناجحة عندما لا يكون التركيز المصلي للرنا الفيروسي viral RNA قابلاً للتحرّي بوساطة تفاعل سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR) يتطلّب التهاب الكبد D جرعة إنترفيرون أكبر بكثير للحصول على الاستجابة وحتـى الآن قد يحدث النكس relapse عندما يسحب الدواء.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions شائعة وتتضمّن متلازمة شبيهة بالنــزلة الوافدة (قد يسبب الأنترفيرون المُنتج طبيعياً، أعراضاً في العدوى الطبيعية للنــزلة الواحدة)، والتعب fatigue والاكتئاب، تستجيب لخفض الجرعة. أما التأثيرات الأخرى فهي القهم anorexia (الكافي لتحريض انخفاض الوزن)، والاختلاجات، ونقص ضغط الدم، وفرط ضغط الدم، والاضطرابات في نظم القلب، وخمود نقي العظم. وتثبّط الإنترفيرونات استقلاب الثيوفيلين فتزيد تأثيره.

الإينوزين براتوبكس Inosine pranobex

أظهرت التقارير أن هذا الدواء ينبه الاستجابة المناعية للمضيف host تجاه العدوى الفيروسية ويستخدم للهربس البسيط المخاطي الجلدي وللثآليل التناسلية warts (لكن الأسيكلوفير يفوقه). يُعطى بالفم ويُستَقلَب إلى حمض اليوريك، لذا يستعمل بحذر عند المصابين بفرط يوريك الدم hyperuricaemia أو النقرس gout.

العداوى الفطرية Fungal infections

يُسهِم الاستعمال الواسِع للمعالجة الكيميائية الكابتة للمناعة وطارئة الإيدز في زيادة وقوع العدوى الانتهازية التـي تتراوَح بين العداوى الجلدية التافهة إلى المرض المجموعي الذي يتطلّب معالجةً مطوَّلة بعوامل سامة بشدة. وتزايَدَت عداوى المُبَيِّضَة candida في المستشفيات أكثر من 10 أضعاف على مدى العقد الماضي، وترابَطَت مع تزايد استخدام الأدوية المضادة للفطور بوضوح.

الفُطارات السطحية Superficial mycoses

عداوى الفطر الجلدي

DERMATOPHYTE INFECTIONS

(tinea, ringworm السَعْفَة)

لا تزال العلاجات القديمة العهد مثل مرهم حمض البنزوئيك المُركّب (مرهَم وتْفيلْد Whitfield's ointment) مقبولة للعدوى الخفيفة ولكن مركبات الإيميدازول الموضعية (كلوتريمازول clotrimazole، والإكونازول econazole، والميكونازول meconazole، والسولكونازول sulconazole) فعّالة أيضاً ضد المُبَيِّضَة candida، وتُعَدّ مفضّلةً الآن. إن التيوكونازول tioconazole فعال موضعياً لعداوى الظفر nail. ويستخدم الإتراكونازول itraconazole أو التيربينامين terbinafine فموياً عند إصابة مناطق متعدّدة ولاسيما إذا تضمَّنت الفروة scalp والأظفار nails، وعندما تفشَل المعالجة الموضعية يمكن استعمال الإيتراكونازول فموياً أو التيربينافين. ولقد بطل استخدام الغريزيوفولفين griseofulvin لهذه الاستعمالات إلى حدٍّ كبير.

عداوى المُبَيِّضَة CANDIDA INFECTIONS

عادة ما تُعالج العدوى الجلدية موضعياً بالأمفوتيريسين amphotericin، أو الكلوتريمازول، أو الإكونازول، أو الميكونازول أو النيستاتين. وتُعَدّ النظافة الموضعية هامةً أيضاً. وينبغي التبصر في مرضٍ مُستَبطَنْ عندما يفشَل المريض في الاستجابة لهذه التدابير، ومثال ذلك، الداء السكري، واستخدام المضاد الحيوي الواسع الطيف أو الأدوية الكابتة للمناعة.

يستجيب داء المبيضات candidiasis في مخاطية السبيل الهضمي إلى الأمفوتيريسين، أو الفلوكونازول fluconazole، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول أو النيستاتين على شكل أقراص للمص lozenges (تُمَصّ عند عدوى الفم)، أو هلامة gel (تُحتَجَز في الفم قبل بلعها)، أو مستعلَق suspension أو أقراص tables.

ويعالج داء المبيضات المهبلي بالكلوتريمازول، أو الإكونازول، أو الأيزوكانازول isoconazole، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول، أو النيستاتين على شكل فَرازِج pessaries أو الأقراص المهبلية أو الكريمات التـــي تُعزَز مرة أو اثنتين في اليوم مع الكريم أو المرهم على الجلد المحيط. قد يكون سبب الفَشل وجود عدوى معوية متزامنة مسببةً عودة العدوى reinfection وقد تعطي أقراص النيستاتين بالفم كل 8 ساعات مع المعالجة الموضعية. وقد تستخدم المعالجة بالفلوكونازول فموياً على نحو بديل، ويتاح هذا الآن بدون وصفة (دواء "بدون وصفة") في المملكة المتحدة. ويمكن أن يَستخدِم القرين الجنسي الذكر مرهماً مُشابِهاً مضاداً للفطور لمنفعته ولمنفعتها (عودة العدوى reinfection).

عادةً ما يُعطى الفلوكونازول فموياً أو بالوريد للمرضى المنقوصي المناعة جداً (أثناء فترات قلّة المحببات granulo-cytopenia الشديدة على سبيل المثال) وللمرضى المعتلّين على نحو وخيم في وحدات العناية المركّزة لإنقاص وقوع داء المبيضات المجموعي.

الفُطارات المجموعية Systemic mycoses

يلخص (الجدول 2.14) خيارات المعالجة الرئيسية:

داء المتكيسات الرئوية Penumocystosis الذي ينجم عن المتكيسة الرئوية الجؤجؤية *Pneumocystis carinii* (المصنّفة الآن كفطريات) هو سبب هام لالتهاب الرئة القاتل على نحو كبير عند منقوصي المناعة. ويُعالَج بالكو تريموكسازول co-trimoxazole بجرعة مرتفعة (120 ملّي غرام/كيلو غرام يومياً في 2 – 4 جرعات مقسَّمَة على مدى 14 يوماً بالفم أو تسريباً وريدياً). وقد تنتفع حالات عدم التحمّل أو المقاومة، من البنتاميدين pentamidine، والحالات الخفيفة إلى المتوسطة، من الأتوفاكون atovaquone أو التريميتريكسيت trimetrexate (الذي يعطى مع فولينات الكالسيوم calcium folinate). ويستعمل الكو تريموكسازول بالفم أو البنتاميدين pentamidine إنشاقاً متقطّعاً للوقاية عند مرضى الإيدز.

الجدول 2.14: أدوية الاختيار لبعض العداوى الفطرية.

العدوى	الدواء ذو الاختيار الأوّل	البديل
داء الرشاشات Aspergillosis	الأمفوتيرسين	الإتراكونازول
الفُطار البرعمي Blastomycosis[1]	الإتراكونازول أو الأمفوتيريسين	الكيتوكونازول[2] أو الفلوكونازول
داء المبيضات Cadidiasis		
المخاطي mucosal	الفلوكونازول أو الأمفوتيريسين	الإتراكونازول أو الكيتوكونازول
المجموعي systemic	الأمفوتيريسين أو الفلوسيتورين	أو الفلوكونازول
الفُطار الكُرَوانـــي[1] Coccidioidomycosis	الفلوكونازول أو الأمفوتيريسين	الإتراكونازول أو الكيتوكونازول[2] أو النلوكونازول
داء المستخفيات Cryptococcosis	الأمفوتيريسين + الفلوسيتوزين	الفلوكونازول أو الإتراكونازول
الخمود المزمن chronic suppression	الفلوكونازول أو الإتراكونازول	الأمفوتيريسين (أسبوعياً)
داء النوسّجات Histoplasmosis	الإتراكونازول أو الأمفوتيريسين	الكيتوكونازول[2] الأمفوتيريسين
الكبت المزمن[3] chronic suppression	الإتراكونازول	
الفُطار العفَنـــي Mucormycosis	الأمفوتيريسين	لا يوجد بديل قابل للاعتماد
الفطار نظير الكُروانـــي Paracoccidioidomycosis	الإتراكونازول أو الأمفوتيريسين	الكيتوكونازول[2]
داء اللسكريّة الكاذب pseudallescheriasis	الكيتوكونازول أو الإتراكونازول	
داء الشعريات المُبوَّغة Sporotrichosis		
الجلدي cutaneous	الإتراكونازول	يوديد البوتاسيوم potssium iodide
العميق deep	الأمفوتيريسين	الإتراكونازول أو الفلوكونازول

1. ينبغي أن يتناوله المصابون بالاعتلالات الوخيمة مثل التهاب السحايا، أو الإيدز AIDS أو بعض الحالات الأخرى من كبت المناعة الأمفوتيريسين.
2. تستمر المعالجة مدة 6 - 12 شهراً.
3. للمصابين بالإيدز AIDS.

اقتبس هذا الجدول من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة Medical letter on Drugs and Therapeutics (2001, USA). ونحن ممتنون لرئيس هيئة التحرير للسماح بنشر المادة (MIB وPNBM).

تصنيف العوامل المضادة للفطريات

- الأدوية التـــي تمزّق الغشاء الخلوي الفطري.
  البولييات polyenes: مثل، الأمفوتيريسين amphotericin
  الأزولات azoles: الإيميدازولات imidazoles، مثلاً، الكيتوكونازول.
  التريازولات triazoles، مثل الفلوكونازول fluconazole.
  الألِيلامين allylamine: التيربينافين terbinafine.
- الدواء المثبط للانقسام الخيطي mitosis: الغريزيوفولفين.
- الدواء المثبط لتخليق الدنا DNA: الفلوسيتوزين.

الأدوية التـــي تمزق الغشاء الخلوي الفطري
Drugs that disrupt the fungal cell membrane

المضادات الحيوية البولييية
POLYENE ANTIBIOTICS

تعمل هذه الأدوية بارتباطها على نحو مُحْكَم بالستيرولات sterols الموجودة في الأغشية الخلوية. ويسمح التشوه الناتج في الغشاء بتسرُّب الأيونات داخل الخلوية والإنزيمات، مما يسبب موت الخلية. ترتبط هذه البولييات polyenes بالإرغوستيرول ergosterol، وهو الستيرول الأهمّ في الجدران الخلوية الفطرية (وليس الثديية mammalian).

الأمفوتيريسين Amphotericin (amphotericin B)

قلّما يُمتَصّ الأمفوتيريسين من المِعى gut ويجب إعطاؤه بالتسريب الوريدي للعدوى المجموعية؛ يبقى حوالي 10% في الدم ولا يُعرَف مصير النسبة الأخرى الباقية ولكن يرجح أن ترتبط مع النسج. يبلغ العمر النصفي 15 يوماً، أي يستديم الدواء بعد إيقاف المعالجة في الجسم لأسابيع عديدة.

يُعَدّ الأمفوتيريسين الآن دواء الاختيار لمعظم العداوى الفطرية المجموعية (انظر الجدول 2.14). وينبغي إنجاز تشخيص العدوى المجموعية على نحو مُحْكَم قدر الإمكان لأن السمية من الأمفوتيريسين التقليدي هامّة وإن المستحضرات المرتبطة بالشحم lipid - associated formulations باهظة الثمن جداً؛ وقد يكون اختزاع النسيج والزرع ضرورياً. إن طرق التشخيص الجزيئي الجديدة المستندة إلى تفاعل سلسلة

البوليميراز في تحرّي الدّنا الرشاشية aspergillus DNA قد يَقْلب في الحال التدبير العلاجي للعدوى الغازيَة. ويدوم المقرر العلاجي التقليدي لمعالجة عدوى الفطر الخيطي filamentous 6 – 12 أسبوعاً يتخلّلها إعطاء 2 غرام على الأقل من الأمفوتيريسين (1 ميلي غرام/كيلو غرام/يوم عادةً)، ولكن، تستخدَم جرعات إجمالية ويومية أخفض (أي، 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام) *لعداوى المبيضة Candia* وتتناسب مع معدلات أخفض في تفاعلات الدواء الضائرة.

تُقَدِّم مستحضرات الأمفوتيريسين المترابط مع الشحم سَبْقاً في إنقاص اختطار السمية مع الاحتفاظ بالنجاعة العلاجية. يُشكّل الشحم ذو الخواص المسترطبة hydrophilic والكارهة للماء hydrophobic في الوسط المائي حويصلات vesicles (جسيمات شحمية liposomes) شاملةً بطبقة شحمية مضاعفة خارجية محيطةً بمركز مائي؛ يحتضن مستحضر AmBisome الأمفوتيريسين لطبقة شحمية مضاعفة (قطرها 55 – 75 نانومتر) يتحرّر منها الدواء. ويُصاغ الأمفوتيريسين أيضاً كمعقدات أخرى مصحوبة بالشحم lipid – associated complexes، ومثال ذلك، Abelcet ("معقد شحمي للأمفوتيريسين B")، وAmphocil (مُبَعثَر غرواني للأمفوتيريسين B").

وتنمو الخبرة بهذه المستحضرات باستمرار؛ يُعَد الـ AmBisome المستحضر الأكثر رسوخية، وهو أقل سمية بدرجة هامة لكنه أغلى بكثير جداً من الأمفوتيريسين التقليدي. وقد يكون أكثر فعاليةً لبعض الاستعمالات، ربما بسبب الجرعات المرتفعة التي يمكن إعطاؤها سريعاً جداً وعلى نحو مأمون (ومثال ذلك، 3 ملي غرام/كيلو غرام/يوم). ويُعَد الخيار الأول للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المختلّة، ولكن غالباً ما تبدأ المعالجة بالمستحضر التقليدي عند السليمين من الناحية الكلوية. ويمكن نقل المعالجة إلى AmBisome عندما تتدهور وظيفة كلية المريض ويحتاج إلى تجارب سريرية إضافية لتحقيق معرفة أفضل الطرق السريرية فعاليةً وتكلفة في استعمال هذه الأدوية.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يَحدّ التصعيد التدريجي للجرعة من التأثيرات السامة ولكن يجب قبول هذه التأثيرات في العدوى المهدِّدة للحياة عندما يستعمل الأمفوتيريسين التقليدي. يُعَدّ الخلل الكلوي ثابتاً، ومع إنقاصه بالإماهة hydration الكافية فلا توجد حاجة لإيقاف الأمفوتيريسين إلى أن يرتفع كرياتنين المصل إلى 180 – 200 ميكرومول/لتر، ثم يمكن استئناف الجرعة نفسها بعد 3 – 5 أيام. وتعَدّ السمية الكلوية للأمفوتيريسين عكوسة في مراحلها الباكرة على الأقل. قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia (بسبب الحَمُاض النُبيبي الكلوي القاصي) إلى ضرورة المعالجة بالإعاضة replacement therapy. وتتضمن الآثار الضائرة الأخرى: القهم anorexia، والغثيان، والقيء، والوعكة malaise، والآلام البطنية والعضلية والمفصلية، ونقصان الوزن، وفقر الدم، ونقص مغنزيوم الدم، والحمى. وقد يُخَفِّف الأسبرين، ومضاد الهيستامين (على المُسْتَقْبِلَة H_1) أو مضاد القيء antiemetic، هذه الأعراض. وتفرّج التفاعلات الحمويّة الوخيمة بالهيدروكورتيزون 50 – 25 ملي غرام قبل كل تسريب. قلّما تتصاحب المستحضرات المُصاغة بالشحم lipid- formulated preparations مع التفاعلات الضائرة، ولكن بُلِّغ عن النَفَضات chills، والغثيان، والقيء، والسمية الكلوية، واضطراب الكهارل والسمية الكبدية الموسمية.

النيستاتين Nystatin

(سُمِّي بهذا الاسم من قبل مخبر صحة ولاية نيوريوك New York State Health Laboratory).

يعد النيستاتين ساماً جداً بالاستخدام المجموعي. ولا يُمتَص من القناة الهضمية ويستخدم للوقاية أو لمعالجة داء المبيضات condidiasis السطحي في الفم، والمريء أو السبيل المعوي (كمستعلق، أو كأقراص أو كمَصائص pastilles)، ولداء المبيضات المهبلي (فرازج pessaries) والعدوى الجلدية (كريم، أو مرهم، أو مسحوق).

الآزولات AZOLES

وُصفت مضادات الجراثيم، ومضادات الأوالي، ومضادات

الديدان من هذه المجموعة في الأقسام المناسبة من هذا الكتاب.

تتضمن الآزولات المضادة للفطريات ما يلي:

- *الإيميدازولات imidazoles* (الكيتوكونازول، الميكونازول، الفنتيكونازول fenticonazole، الكلوتريمازول clotrimazole، الإيزوكونازول isoconazole، التيوكونازول ticoconazole) تتداخل مع الإنزيمات التأكسدية الفطرية لتسبب تراكماً مميتاً من بيروكسيد الهيدروجين؛ *تُنقص* أيضاً تشكيل الإرغوسيترول، وهو المكوِّن الهام للجدار الخلوي الفطري ولذا يصبح نَفوذاً للمكونات داخل الخلوية. ويؤدي نقص الانتقائية في هذه الأفعال إلى آثار ضائرة هامة.
- *التريازولات triazoles* (الفلوكونازول، الإتراكونازول) تضرّ بالغشاء الخلوي الفطري بتثبيط الإنزيمات النازعة للميثيل demethylase؛ وتملك انتقائية أكبر ضد الفطريات، ونفاذية أفضل للجهاز العصبي المركزي CNS، وهي مقاومة للتدرّك وأقل تسبيباً للاضطراب الصّماوي endocrine من الإيميدازولات imidazoles.

الكيتوكونازول Ketoconazole

يُمتَصّ الكيتوكونازول جيداً من المعى (ويكون الامتصاص ضعيفاً في أماكن وجود نقص الحموضة المعدية، راجع أدناه)؛ يُوَزَّع على نحو واسع في النسج ولكن تراكيزه في السائل النخاعي CSF والبول منخفضة؛ يُنهى فعله بالاستقلاب بالسيتوكروم P450 3A (CYP3A) (العمر النصفي 8 ساعات). يُعَدّ الكيتونازول فعالاً بالفم للفُطارات الجهازية (انظر الجدول 2.14) ولكنَّ الفلوكونازول والإتراكونازول يتفوقان عليه في كثير من دواعي الاستعمال على خلفيات حرائكهما الدوائية المُحَسَّنة، وشاكلة profile التأثير غير المرغوب والنجاعة. لقد عُزِي خلَل تخليق الستيرويد المُحدَث بوساطة الكيتوكونازول لاستعمالات أخرى، فمثلاً تثبيط تخليق التستوستيرون يُقلّل الألم العظمي عند المصابين بسرطان البروستاته المتقدّم المعتمد على الأندروجين.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمّن الغثيان، والدُوام giddiness، والصداع، والحكة pruritus ورُهاب الضوء pohotophobia. وقد يُسَبِّب الإخلال بتخليق التستوستيرون تثدي الرجل gynaecomastia ونقصان الشبق libido عند الرجال. ويُعَدّ خلل وظيفة الكبد هاماً بصورة خاصة، ويتراوح من زيادة عابرة في ناقلات الأمين الكبدية transaminases وكذلك الفسفاتاز القلوية alkaline phosphatase إلى الإصابة الوخيمة والموت.

التآثرات Interactions. إن الأدوية التي تخفض الحموضة المَعدية، ومثال ذلك، مضادات الحموضة antacids، وضواد المستقبلة الهيستامينية H_2 تُخِلّ بامتصاص الكيتوكونازول من السبيل المعدي المعوي. ويرتبط الكيتونازول مثل جميع الايميدازولات بقوّة مع العديد من نظائر الإنزيم isoenzymes السيتوكرومية P450 وهكذا يُثبط استقلاب (ويزيد تأثيرات) مضادات التخثر الفموية، والفِنيتوين والسيكلوسبورين، ويزيد اختطار اضطرابات نظم القلب بالتيرفينادين terfenadine. يحدث تفاعل مشابه لثنائي السلفيرام disulfiram مع الكحول. يحرّض الريفامبيسين إنزيم CYP3A، فينقص التركيز البلازمي للكيتوكونازول بوضوح عند استخدامه بالمشاركة معه.

الميكونازول يُعَد دواءً بديلاً. إن *الكلوتريمازول* هو عامل فعّال موضعياً للفطر الجلدي dermatophyte، والخميرة yeast والعداوى الفطرية الأخرى (المَذح intertrigo، قدم الرياضي athlete's foot، السعفة ringwoorm، النخالة المبرقشة pityriasis versicolor، الطفح الفطري الأزغَب fungal nappy rash). ويعد *الإكونازول econazole والسولكونازول sulconazole* مُتشابهين. ويستخدم التيوكونازول tioconazole للعداوى الفطرية الظفرية *والإيزوكونازول isoconazole والفينتيكونازول fenticonazole* لداء المبيضات المهبلي.

الفلوكونازول Fluconazole

يمتص الفلوكونازول من السبيل المعدي المعوي ويُطرَح على نحو كبير دون تبديل على نحو كبير بالكلية (العمر النصفي 30 ساعة). ويُعَد فعالاً بالفم لداء المبيضات الفموي البلعومي والمريئي condidiasis، وبالوريد لداء المبيضات المجموعي وداء المستخفيات cryptococcosis (وتتضمن التهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis؛ ينفذ جيداً إلى السائل النخاعي CSF). يستعمل

وقائياً في بعض الحالات المؤهَّبة *لعداوى المبيضة candida* المجموعية التـــي تتضمن فترات قلّة المعتدلات الشديدة بعد زرع نقي العظم، وعند المرضى في وحدات العناية المركزة الذين لديهم أنابيب داخل الوريد في مواضعها ويتناولون معالجة بالمضادات الحيوية بعد خضوعهم للجراحة المعوية. وقد تسبب عدم الارتياح المعدي المعوي، والصداع، وزيادة إنزيمات الكبد والطفح الأرجي، ولكنها مُحتَمَّلَه جداً عموماً. تُثبت دراسات الحيوان سمية للجنين embryotoxicity ويجب أن لا يعطى الفلوكونازول fluconazole للنساء الحوامل. تزيد الجرعات المرتفعة من تأثيرات الفنيتوين، والسيكلوسبورين، والزيدوفودين والوارفارين warfarin.

الإتراكونازول Itraconazole

يتاح الإتراكونازول للاعطاء الفموي والوريدي. إن الامتصاص من الأمعاء هو حوالي 55% وهو متغيّر. ويتحسّن بابتلاعه مع الطعام، ولكنه ينقص مع الوجبات الدهنية والمعالجات التـــي تنقص الحموضة المعدية، وغالباً ما يُنقص الامتصاص أيضاً عند المصابين بالإيدز؛ ينبغي مقايسة التراكيز المصلية أثناء الاستعمال المطوَّل للحالات الحرجة للتأكد من كفاية المعالجة. يرتبط مع البروتين بقوة ولا يوجد ضمن السائل النخاعي CSF فعلياً. يتأكسد الإتراكونازول على نحو كامل تقريباً بالكبد (يُعدَ ركيزةً للسيتوكوم CYP3A)، ويُطرَح في الصفراء؛ ويدخل قليل من الدواء إلى البول بدون تبدّل unchanged (العمر النصفي 25 ساعة، تزداد إلى 40 ساعة بالمعالجة المستمرة). يستخدم الإتراكونازول لأنواع الفطارات السطحية، وكعامل وقائي لداء الرشاشيات aspergillosis وداء المبيضات عند منقوصي المناعة، وبالوريد لمعالجة داء النوسَجات histoplasmosis. وهو مُرَخَّص في المملكة المتحدة كعامل من الخط الثانـــي للعداوى المبيضة *Candida*، والرشاشية *Aspergillus* والمستخفية *Cryptococcus*، وقد يكون ملائماً كمعالجة "متابعة" بعد السيطرة على داء الرشاشيات المجموعي بمستحضر الأمفوتيريسين. ويبدو أنه معالجة إضافية فعالة لداء الرشاشيات القصبـــي الرئوي الأرجي.

الآثار الضائرة Adverse effects لا تُعَدّ شائعة، ولكنها تتضمن التهاباً كبدياً عابراً ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يؤدي الاستعمال المطوَّل إلى فشل قلبـــي، ولاسيما عند المصابين بالمرض القلبـــي الموجود سابقاً. وإن اعطاءه بالمشاركة مع محصر قناة الكالسيوم يُضاف إلى الاختطار.

التآثرات Interactions. إن التحريض الإنزيمي للسيتوكروم CYP3A، كالريفاميسين، يُنقِص التركيز البلازمي للإتراكونازول. إضافة إلى أن أُلفته للعديد من نظائر إنزيم السيتوكروم P450، والسيتوكروم CYP3A4 بوضوح تجعله مثبطاً لأكسدة العديد من الأدوية، التـــي تتضمن الفنيتوين، والوارفارين، والسيكلوسبورين، والتوكروليموس tocrolimus، والميدازولام، والتريازولام، والسيزابريد cisapride والتيرفينادين terfenadine (انظر سابقاً)، ويزيد من كثافتها و/أو أمد تأثيرها.

يبدو أن *الفوريكونازول voriconazole والبوساكونازول posaconazole* أكثر فعالية من الإتراكونازول ضد الرشاشية *Aspergillus*.

الآليلامين ALLYLAMINE

التيربينافين Terbinafine

يتداخل التيربينافين مع التخليق البيولوجي للارغوستيرول، ثمّ مع تشكيل الغشاء الخلوي الفطري. يُمتَصّ من السبيل المعدي المعوي ويخضع لاستقلاب شديد في الكبد (العمر النصفي 14 ساعة). ويستخدم التيربينافين موضعياً للعداوى الفطرية الجلدية وفموياً لعداوى الشعر والأظفار إذ إنّ وخامة المقر (مثل الشعر) أو مدى العدوى تجعلان الاستعمال الموضعي غير ملائم (انظر الفصل 16). وقد تحتاج المعالجة (250 ملي غرام/يوم) إلى الاستمرار لبضعة أسابيع. وقد يسبب الغثيان، والإسهال، وعسر الهضم dyspepsia، وألم البطن، والصداع والتفاعلات الجلدية.

الأدوية الأخرى المضادة للفطريات
Other antifungal drugs

الغريزيوفولفين Griseofulvin

يمنع الغريزيوفولين نمو الفطر بتثبيطه الانقسام الفتيلي mitosis. وتعتمد الفعالية العلاجية للغريزيوفولين على قدرته على الارتباط بالكيراتين أثناء تشكله في خلايا سريري الظفر nail bed، والجريبات الشعرية والجلد، لأن الفطريات الجلدية تُعدي النسج الكيراتينية نوعياً. لا يقتل الغريزيوفولفين الفطريات الموجودة سابقاً، بل يمنع عدوى الكيراتين الجديد ولذا فإنه يحكم على أمد المعالجة بالزمن المستغرَق في تساقط الكيراتين المنعدي، فينبغي معالجة عدوى الشعر والجلد لمدة 6 – 4 أسابيع وسطياً في حين تحتاج أظفار القدمين إلى عام أو أكثر. ويجب استمرار المعالجة لبضعة أسابيع بعد اختفاء كل من البيِّنتين البصرية والمجهرية. يُحَسِّن الدهن في وجبة الطعام من امتصاص الغريزيوفولفين، ويُستقلَب الدواء في الكبد ويُحَرِّض الإنزيمات الكبدية (العمر النصفي 15 ساعة).

يُعَد الغريزيوفولفين فعالاً ضد جميع عداوى السعفة ringworm (فطر جلدي) السطحية، لكنه غير فعال ضد النخالية المبرقشة، وداء المبيضات السطحي وجميع الفُطارات المجموعية.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن انزعاجاً معدياً معوياً، والطفح rashes، والحساسية الضوئية، والصداع، والاضطرابات المتنوعة في الجهاز العصبي المركزي.

الفلوسيتوزين Flucytosine

يُستَقلَب الفلوسيتوزين (5- فلوروسيتوزين) في الخلية الفطرية إلى 5- فلورويوراسيل 5- fluorouracil الذي يثبط تخليق الحمض النووي. ويمتص جيداً من المعى، ويَنْفُذ على نحو فعال إلى النسج ويُطرَح جميعه تقريباً بدون تبدل في البول (العمر النصفي 4 ساعات). وينبغي إنقاص الجرعة للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية، وينبغي رصد التركيز البلازمي كذلك. يمكن تَحمُّله على نحو جيد عندما تكون الوظيفة الكلوية طبيعية. سرعان ما تقاوم المبيضة البيضاء *candida albicans* الفلوسيتوزين مما يُلزِم عدم استخدامه منفرداً؛ يمكن توليفه مع الأمفوتيريسين (انظر الجدول 2.14) ولكن ذلك يزيد اختطار الآثار الضائرة (قلّة الكريات البيض leucopenia، قلة الصفيحات الدموية، الالتهاب المعوي القولوني enterocolitis) ويُدَّخَر للعداوى الخطيرة حين يكون التوازن بين الاختطار والمنفعة مُحَبَّذاً لهذا (مثل التهاب *السحايا بالمستخفية المورِّمَة Cryptococcus neoformans*).

عداوى الأوالي Protozoal infections

الملاريا Malaria

تحدث أكثر من 90 مليون حالة ملاريا كل عام؛ تُعَدّ أكثر الأمراض الطفيلية السارية أهمية من حيث وقعها وأثرها الاجتماعي الاقتصادي.

أُدخِل الكينين quinine على شكل لِحاء الكينا cinchona back إلى أوروبا من جنوب أمريكا في عام 1633. وقد استُخدم لجميع الحُمَّيات fevers، ومن بينها الملاريا، التي كان حدوثها مترابطاً مع الهواء السيّئ ("سوء الهواء mal aria"). وقد تأجّل التقدّم الإضافي في المعالجة الكيميائية للملاريا حتى عام 1880، حتى استعرَفَ لافيرن[1] Laveran طفيليات الملاريا في الدم أخيراً.

دورة حياة طفيلي الملاريا ومقرات فعل الدواء
LIFE CYCLE OF THE MALARIA PARASITE AND SITES OF DRUG ACTION

تبلغ فترة حضانة incubation الملاريا 10 – 35 يوماً. ويجب معرفة الملامح الأساسية لدورة حياة طفيلي الملاريا (الشكل 1.14) لأجل فهم المعالجة به. تتطلب أنثى البعوض الأنوفيله anopheles وجبة من الدم لإنتاج البيضة، وأثناء عملية التغذية تَحقُنُ سائلاً لعابياً يحتوي الحيوانات البوغية

---

[1] Charles Louis Alphone Laveran (1845 – 1922)، أستاذ الطب العسكري، باريس (فرنسا)؛ والذي حاز جائزة نوبل عام 1907.

sporozoites في البشر. ولا يمكن منع العدوى بطفيلي الملاريا لعدم وجود الأدوية الفعالة ضد الحيوانات البوغية sporozoites.

الدورة الكبدية Hepatic cycle (المقر 1 في الشكل 1.14)

تدخل الحيوانات البوغية sporozoites الدورة الكبدية حيث تتطور إلى المتقَسِّمات *schizonts* التـي تشكِّل أعداداً ضخمة من *الأقاسيم merozoites* التـي عادةً ما تنطلق إلى الدوران بعد 5 – 16 يوماً ولكن بعد شهور أو سنوات، تختلف *المتصوِّرة المنجلية plasmodium falciparum* في أحيان كثيرة بكونها لا تملك دورة كبدية دائمة (مستمرة).

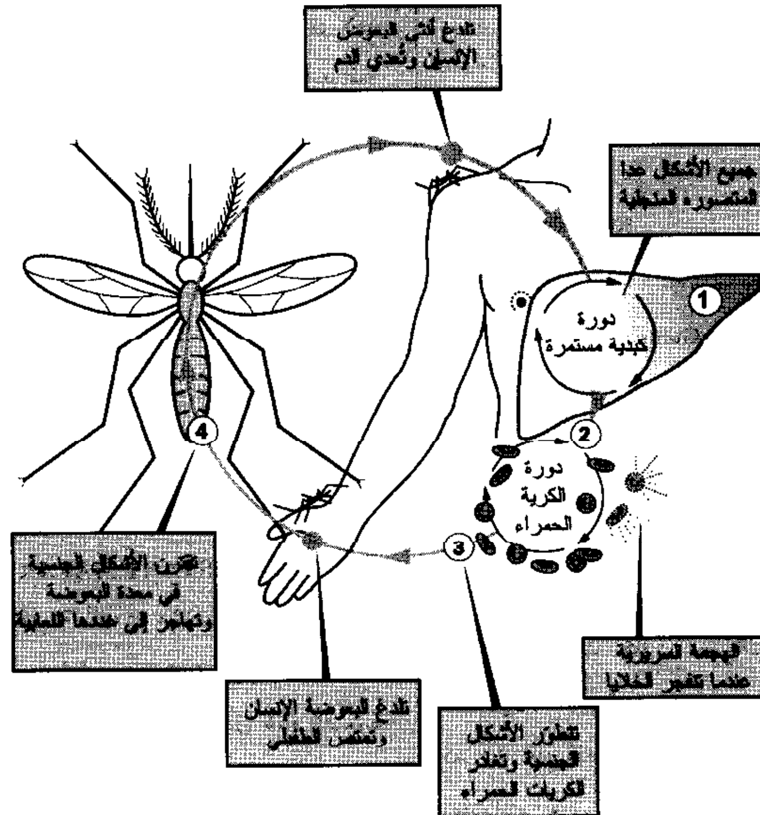
يعمل البريماكين primaquine، والبروغوانيل proguanil والتتراسيكلينات (مبيدات *المتقسِّمات schizontocides* النسيجية) على هذا المقر وتُستعمل من أجل:

- *العلاج الجذري Radical cure*، أي الهجوم على الأشكال الكبدية المستمرة (*الهاجعات hypnozoites*، أي النائمة) عند تصفية الطفيلي من الدم؛ يُنجز هذا على نحو أكثر فعالية بالبريماكين؛ والبروغوانيل فقط هو ضعيف التأثير.
- منع *الدورة الكبدية البدئية*. ويدعى هذا أيضاً بالاتِّقاء السَّببـي *causal prophylaxis*. يصنف البريماكين منذ فترة طويلة بأنه سام جداً بالاستخدام المطوَّل ولكن توحي البيِّنة الآن بإمكانية استخدامه على نحو مأمون، وهو ليس غالياً؛ يُعَدّ البروغوانيل ضعيف الفعالية. ويمكن استعمال الدوكسيسيكلين doxycycline لفترة قصيرة.

الدورة في الكرية الحمراء Erythrocyte cycle (المقر 2 في الشكل 1.14)

تدخل الأقاسيم *merozoites* إلى الكريات الحمراء حيث تتطوّر إلى متقسِّمات *schizonts* مما يُشكِّل أقاسيم أكثر تُطلَق مع هبّة burst الخلايا مقدمةً زيادةً في ملامح الهجمة السريرية. تُعاوِد الأقاسيم دخول الكريات الحمراء وتُعاد الدورة.

إن الكلوروكين، والكينين، والميفلوكين mefloquine، والهالوفانترين halofantrine، والبروغوانيل proguanil، والبيريـــميثامين pyrimethamine، والتتراسيكلينات (*مبيدات*



الشكل 1.14: دورة حياة طفيلي الملاريا. يُشار إلى الأرقام في النص

المتقسّمات الدموية blood schizontocides) كلها تقتل هذه الأشكال الجنسية. ويمكن استعمال الأدوية التي تعمل على هذه المرحلة من دورة الطفيلي من أجل:

- *معالجة* هجمات الملاريا الحادة.
- *للوقاية* من هجمات التحطّم الباكر لأشكال الكريات الحمراء.

وهذا ما يدعى بالوقاية الكابتة *suppressive prophylaxis* حيث لا تعالج الدورة الكبدية (كما سبق)

الأشكال الجنسية Sexual forms (المقر 3 في الشكل 1.14)

تتفرّق بعض الأقاسيم إلى *عرسيّات gametocytes* ذكرية وأنثوية في الكريات الحمراء، ويمكن أن تتطوَّر أكثر فقط عندما تبتلعها البعوضة حيث تشكّل الحيوانات البوغية merozoites (المقر 4 في الشكل 1.14) وتُكمل دورة الانتقال.

تعمل المركبات: الكينين، والميفلوكين mefloquine، والكلوروكين، والأرتيسونات artesunate، والأرتيميثر artemether والبريماكين (*مبيدات العرسيّات gametocytocides*) على الأشكال الجنسية وتمنع انتقال العدوى لأن المريض يصبح لا مَعْدياً ويفشَل الطفيلي بالتطور في البعوضة (المقر 4).

وبالخلاصة، يمكن انتقاء الأدوية من أجل:

- معالجة الهجمات السريرية.
- الوقاية من الهجمات السريرية.
- المعالجة الجذرية.

صُنفت الأدوية المُستعملة للملاريا، وتأثيراتها الرئيسية في (الجدول 3.14).

الملاريا المقاومة للدواء

DRUG – RESISTANT MALARIA

تكوِّن الطفيليات المقاومة للدواء مشكلةً مستديمة. وتُعَدّ *المتصوِّرة المنجلية plasmodium falciparum* الآن مقاومة للكلوروكين في أجزاء كثيرة من العالم، وتتبدَّل هذه الصورة شهرياً. وتتضمَّن المناطق المرتفعة الاختطار من حيث الطفيليات المقاومة، الدول الواقعة جنوب الصحراء الكبرى Sub-Saharan Africa، وأمريكا اللاتينيــة، وأوقيانوسيا Oceania

الجدول 3.14: الأدوية المضادة للملاريا وموضع تأثيرها

الدواء	الفعالية البيولوجية: المبيدة للمتقسّمات الدموية	الفعالية البيولوجية: المبيدة للمتقسّمات النسيجية
• *4-أمينوكينولون*		
كلوروكين	++	0
• *أغوال الآريلامين Arylaminalcohols*		
الكينين	++	0
ميفلوكين mefloquine	++	0
• *ميثانول الفينانثرين phenanthrene methanol*		
هالوفانترين halofantrine	++	0
• *مضادات المُستَقلبات*		
بروغوانيل	+	+
بيريمثامين	+	0
سَلفادوكسين sulfadoxine	+	0
دابسون	+	0
• *المضادات الحيوية*		
تتراسيكلين	+	+
دوكيسيكلين	+	+
مينوسيكلين	+	+
• *8-أمينوكينولون*		
بريماكين	0	+
• *تيربين ونصف التيربين sesquiterpenes*		
أرتيسونات artisunate	+	0
أرتيميثر artemether	+	0

(بابوا غينيا الجديدة Papua New Guinea، وجزر السولومون Solomon Islands، وفانيويتو Vanuatu) وبعض أجزاء جنوب شرق آسيا. وقد بُلِّغَ أيضاً عن المتصوِّرة النشيطة *plasmodium vivax* المقاومة – للكلوروكين. ويُنصَح أي طبيب لا يُعَدّ متآلفاً مع نموذج المقاومة في المكان الذي يأتــي منه المرضى أو العازمين على الذهاب إليه، بمراجعة الوضع الحالي جيِّداً. ولما كانت معدلات الانتشار والمقاومة متباينة جداً، فإن النصيحة عن المعالجة والوقاية تُعطى في هذا القسم كمرُشِد عام فقط ونوجِّه القراء إلى المصادِر المتخصِّصَة ذات المعلومات المعاصرة دائماً.

الوقاية الكيميائية من هجمة الملاريا الحادة[1]
CHEMOTHERAPY OF AN ACUTE ATTACK OF MALARIA

تتطلّب التدابير العلاجية الناجحة تركيزاً على النقاط الرئيسية التالية:

- ينبغي بقدر الإمكان تأكيد التشخيص قبل المعالجة بفحص اللطاخات smears الدموية.
- ينبغي بدء المعالجة على أنها *المتصوِّرة المنجلية* عندما لا يُعرف الكائن الحي المُعْدي أو عندما تكون العدوى مختلَطة (لاحقاً).
- يجب دائماً انتقاء الأدوية المستعملة لمعالجة *المتصورة المنجلية* بالنظر إلى انتشار الطُرُزْ المحلية للمقاومة الدوائية.
- ينبغي فحص المرضى البعيدين عن اختطار عودة العدوى، بعد عدة أسابيع من المعالجة، من أجل علامات الأيبوبة التـــي قد تنتُج عن المعالجة الكيميائية غير الكافية أو نجاة الأشكال الكبدية المستديمة.

الملاريا المنجلية ("الخبيثة")
Falciparum ("malignant") malaria

يعتمد التدبير العلاجي على حالة المريض؛ لقد عُيِّنت الجرعات للبالغين. وتُعَدّ مقاومة الكلوروكين عاديَّةً الآن.

إذا استطاع المريض ابتلاع الدواء ولا يوجد مضاعفات وخيمة كَخَلَلٌ الوعي تكون خيارات المعالجة كما يلي:

- ملح كينين[2] 600 ملي غرام كل 8 ساعات بالفم لمدة سبعة أيام متبوعةً بالبيريميثامين pyrimethamine مع السَلفادوكسين sulfadoxine (Fansidar) 3 أقراص كجرعة مفردة. وعند وجود مقاومة للفانسيدار Fansidar ينبغي إعطاء الدوكسيسيكلين doxycycline 200 ملي غرام **بعد** مقرر يومي للكينين لمدة 7 أيام على الأقل. وتُعَدّ هذه المعالجة الإضافية ضرورية لأن الكينين وحده يميل للتصاحب مع معدّل نَكْس relapse مرتفع.
- يمكن إعطاء الميفلوكين mefloquine 50 – 25 ملي غرام/كيلو غرام (أساس) وحتـــى 1.5 غرام أعظمياً مقسَّمَة على 2 – 3 جرعات يفصل بينهما 6 – 8 ساعات.
- 4 أقراص Malarone (أتوفاكون atovaquone وهيدروكلوريد البروغوانيل proguanil) مرة يومياً لمدة ثلاث أيام.

من غير الضروري إضافة Fansidar أو التراسيكلين بعد الميفلوكين mefloquine أوMalarone، ولكن بُلِّغ عن مقاومة هذه العوامل في بعض الدول.

ينبغي معالجة **المرضى المعتلّين الوخيمين** كما يلي:

- ملح كينين 20 ملي غرام/ كيلو غرام كجرعة تحميل[3] loading dose (1.4 غرام أعظمياً) تسريباً وريدياً على مدى 4 ساعات.
- متبوعةً بعد 8 ساعات بالمحافظة على تسريب infusion 10 ملي غرام/كيلو غرام (700 ملي غرام أعظمياً) تُسَرَّب على مدى 4 ساعات.
- تُعاد كل 8 ساعات[4]، حتـــى يتمكن المريض من ابتلاع الأقراص لإكمال مقرر علاجي لمدة 7 أيام.
- ينبغي إعطاء Fansidar أو الدوكسيسيكلين بالتتابع، ولكن يجب أن يبدأ ذلك بعد 12 ساعة على الأقل من إيقاف حقن الكينين.

وينبغي دائماً مناقشة المعالجة أثناء الحمل مع خبير.

حالات الملاريا اللامنجلية ("الحميدة")
Non-falciparum ("benign") malarias

عادة ما يكون سببها المتصوّرة النشيطة *plasmodium vivax* أو الأقل شيوعاً المتصورة البيضوية *plasmodium ovale*

[1] تتبايَن التدابير العلاجية في التفاصيل؛ وتتفق التدابير المُقتَبَسَة هنا مع توصيات كتيّب الوصفات الوطنـــي البريطانـــي 2002، ويُعَدّ BNF هذا مصدراً جيداً وله أرقام اتصال، وعناوين ومواقع وب websites للحصول على نصيحة الخبرة حول معالجة الملاريا والوقاية منها.

[2] مقبول على شكل هيدروكلوريد الكينين أو ثنائي هيدروكلوريد أو سُلفات الكينين، ولكن ليس ثنائي سلفات الكينين quinine bisulphate التـــي تحتوي كميةً أقل من الكينين.

[3] لا يجب إعطاء جرعة التحميل إذا كان المريض قد تناول الكينين، أو الكينيدين quinidine أو ميفلوكين في خلال 24 ساعة الماضية؛ انظر أيضاً التحذيرات عن الهالوفانترين halofantrine (لاحقاً).

[4] تُنقَصَ إلى 5 - 7 ملي غرام/كيلو غرام عندما يدوم التسريب أكثر من 72 ساعة.

أو المتصورة الوبالية *plasmodium malariae*؛ ويُعَدّ الكلوروكين دواء الاختيار، وينبغي إعطاؤه بالفم كما يلي:

- جرعة بدئية initial dose: 600 ملي غرام (أساس[5] base)، ثم 300 ملي غرام كجرعة مفردة بعد 6 – 8 ساعات.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثانـــي.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثالث.

ينبغي أن تكون الجرعة الإجمالية للكلوروكين الأساس على مدى 3 أيام، حوالي 25 ملي غرام/كيلو غرام من الأساس، تقريباً. وهذا يكفي في عدوى المتصوّرة الوبالية ولكن لابدَّ من استئصال الطفيليات الكبدية لمنع النَّكْس relapse في حالة المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية بإعطاء ما يلي:

- البريماكين، 15 ملي غرام/يوم لمدة 14 – 21 يوم تبدأ بعد إكمال مساق course الكلوروكين (30 ملي غرام مرة أسبوعياً مدة 8 أسابيع كافية وخالية من الاختطار المُفْرط على انحلال الدم). وقد يُحتاج إلى مساقات علاجية أطوَل لبعض ذراري المتصورة النشيطة في جنوب شرق آسيا وغرب الباسيفيك

الوقاية الكيميائية من الملاريا

CHEMOPROPHYLAXIS OF MALARIA

أصبحت المقاومة الدوائية المتغيرة جغرافياً للمتصورة عاملاً رئيسياً في الملاريا. تُعطي منظمة الصحة العالمية النصائح في كتيبها المُنَقّح السنوي، متطلبات شهادات التلقيح والنصيحة الصحية للمسافِر الدولي؛ والنصائح المنشورة من الهيئات الوطنية (مثال، كتيِّب الوصفات الوطنـــي البريطانـــي) التـــي تُطبَّق خصوصاً على المقيمين في تلك الأوطان. يَلْزَم استشارة هذه المصادر وغيرها من المصادر المناسبة قبل تقديم النصيحة النوعية.

تُطبَّق المبادئ العامة التالية:

- تُعَدّ الوقاية الكيميائية جزءاً من تدبير أشمَل، حيث تمنَح حماية نسبية فقط؛ ينبغي حماية المسافرين تجاه اللدغات باستعمال شبكات البعوض والمنفِّرات repellents وارتداء الملابس المغطّاة جيداً ولاسيما أثناء الفترات الشديدة الاختطار من النهار (بعدَ الغَسَق).
- كثيراً ما يُنصَح بالميفلوكين mefloquine، أو الكلوروكين، أو البروغوانيل، والبيريميثامين مع الدابسون (Maloprim)، منفردةً أو بالتوليف للتدابير الوقائية؛ وبالدوكسيسيكلين لبعض الحالات الخاصة (مقاومة الدواء أو عدم تحمُّله)؛ تجري الآن إعادة تقييم للبريماكين.
- تتطلّب الوقاية الكيميائية الفعالة وجود تركيز مبيد للمتصورة plasmodicidal في الدم أثناء لدغات البعوضة المعْدية الأولى، وأن يُدعَم لفترات طويلة على نحو مأمون.
- كثيراً ما لا يَحْصَل تركيز حالة الثبات (بعد 5 أعمار نصفية) إلاّ بمرور أسابيع (ضع بالحسبان أن العمر النصفي للميفلوكين 21 يوماً، وللكلوروكين 50 يوماً)، ممّا قد يسمح بحدوث تأثيرات غير مرغوبة (تُخِلّ بالامتثال أو المطاوعة أو تكون غير مأمونة) بعد دخول الشخص إلى منطقة موبوءة بالملاريا. لهذا يُنصَح بِبدء الوقاية قبل السفر بوقت كافٍ مِمّا يكشِف عدم التحمّل الحاد ويُشعِر الشخص بأهمية الامتثال (بربط تناول الدواء بحدث يومي أو أسبوعي نوعي).
- يُعَدّ الإنجاز السريع للنجاعة والمأمونية بجرعة واحدة (أو اثنتين) هاماً للمسافرين الذين لا يمكنهم المثابرة على جداول التجريع الزمنية لإيتاء كلٍّ من النجاعة والمأمونية إلا عند الوصول إلى تراكيز حالة الثبات في الدم؛ يجب أن تعكس الجداول الزمنية schedules هذه الحاجة.
- ينبغي الاستمرار بالوقاية لمدة 4 أسابيع على الأقل بعد مغادرة المنطقة الموبوءة لقتل الطفيليات التـــي تُكتَسَب بالتزامن مع موت الطفيليات الموجودة تقريباً، والتـــي لا

[5] يُعَدّ المكوِّن الفعّال للعديد من الأدوية، سواءً الحمضية أو الأساسية، غير ذواب نسبياً وقد يُمَثّل مشكلة في التحضير. ويُتغَلَّب على ذلك بإضافة الحمض إلى الأساس أو العكس؛ ويختلف وزن الملح وِفقاً للمُكوِّن الحمضي أو الأساسي، وبعبارة أخرى، 150 ملي غرام من الكلوروكين الأساس 200 – ملي غرام من سلفات الكلوروكين – 250 ملي غرام من فسفات الكلوروكين (تقريباً). ويُعَبّر عن مقدار الدواء الموصوف بوزن المكوِّن الفعّال عندما يوجد اختلاف، ويكون الأساس base هو المكوِّن الفعّال في حالة الكلوروكين.

تزال محضونة في الكبد وستتطور إلى طور الكرية الحمراء. وينبغي أن يكون المسافر على دراية بأن أي علّة تحدث خلال عام واحد، لاسيما أثناء الشهور الثلاثة الأولى، من العودة قد تكون ملاريا.

- يمكن استعمال الكلوروكين والبروغوانيل لفترات تصل حتـــى 5 سنوات، والميفلوكين لسنة أو اثنتين؛ ينبغي اتباع نصيحة الخبير لمسافري الأمد الطويل، ولاسيّما الذاهبين إلى مناطق يوصى فيها بأدوية وقائية أخرى.
- تُقدِّم *المناعة المكتسبة طبيعياً* الحماية الأكثر مُعَوَّلية بالنسبة للناس القاطنين الدائمين في المناطق الموبوءة. فالهجمات المتكررة للملاريا تَمْنَح مناعةً جزئية وغالباً ما يصبح المرض أكثر من مجرّد عدم ملائمة موسمية. ومازالت اللقاحات التـــي تَمْنَح المناعة الفعالة قيد التطوير.
- يجب ألا تأخذ المناعة الجزئية *partially immune* دوراً وقائياً. والسبب هو أن المناعة تُدعَم من خلال دورة الكرية الحمراء، إذ أن فقدانها أثناء الوقاية يُنهي المقاومة ويعرّض للمرض بشدة. وعلى كل حال ثمّة استثناءات لهذه النصيحة العامة، وقد تستعمل المناعة الجزئية أو ينبغي استعمالها وقائياً:
  - عندما يوجد تأكيد فعلي بأن لا يُتخلّى عن استعمالها،
  - عندما يذهب الناس إلى منطقة ملاريا أخرى قد تختلف فيها ذراري الطفيلي، أثناء الشهور القليلة الأخيرة من الحمل في مناطق تنتشر فيها *المتصوّرة المنجلية*،
  - لتجنُّب اختطار الإجهاض.

تسهم جميع هذه العوامل في النصيحة الملائمة للمسافرين.

أمثلة على التدابير العلاجية المعيارية
Examples of standard regimens

- الكلوروكين 300 ملّي غرام (أساس) مرةً أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع واحد من السفر).
- البروغوانيل 200 ملي غرام مرة يومياً (تبدأ من 2 – 3 أيام قبل السفر).
- الكلوروكين مع البروغوانيل في الجرعات السابقة.
- الميفلوكين 250 ملي غرام مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع والأفضل قبل السفر بحوالي أسبوعين أو ثلاثة).

من أجل مسافري "الدقيقة الأخيرة" For 'last minute' travellers توفّر التدابير العلاجية المعيارية حمايةً عاجلةً طبيعية، ولكن من أجل التأكيد، يمكن مراعاة جرعة الشروع priming/التحميل loading، ومثال ذلك، جرعة وقائية معيارية يومياً لمدة 2 – 3 أيام (هذا مُقتَرَح للميفلوكين mefloquine).

التآثرات الدوائية Drug interactions. من المرغوب بدء الوقاية بحوالي أسبوعين أو ثلاثة أسابيع مُقدَّماً لإنجاز المأمونية عندما يكون الأشخاص قد تناولوا بعض الأدوية في السابق، ومثال ذلك، مضادات الصرع، وبعض الأدوية القلبية الوعائية.

الأدوية المضادة للملاريا والحمل
Antimalarial drugs and pregnancy

ينبغي للنساء اللواتـــي يَعشنَ في مناطق موبوءة لازالت فيها *المتصورة المنجلية* حساسة للكلوروكين أن يتناولنه وقائياً في أثناء الحمل. ويُمكن أخذ البروغوانيل proguanil ("مضاد فولات antifol"، انظر لاحقاً) للوقاية بالتزامن مع حمض الفوليك 5 ملي غرام/يوم. ويمكن استخدام الكلوروكين بجرعة كاملة لعلاج العداوى المقاومة للكلوروكين. ويُعَدّ الكينين الدواء المتاح كثيراً وهو الوحيد المقبول بأنه مناسب لمعالجة العداوى المقاومة للكلوروكين في أثناء الحمل. ويُعَدّ الميفلوكين mefloquine ماسِخاً teratogenic عند الحيوانات وينبغي للنساء تجنّب الحمل أثناء تناوله، ولمدة 3 شهور بعد إيقافه؛ لا ينبغي إعطاء البريميثامين pyrimethamine مع الدابسون (*Maloprim*) في أثناء الشهور الثلاثة الأولى من الحمل، ولكن يمكن إعطاؤه في الأثلوثين الثانـــي والثالث من الحمل مع إضافة الفولات folate.

الأدوية المضادة للملاريا إفرادياً
INDIVIDUAL ANTIMALARIAL DRUGS

الكلوروكين Chloroquine

يتركّز الكلوروكين (العمر النصفي 50 يوم) ضمن الكريات الحمراء المصابة بالطفيلي ويُشكّل معقدات مع الدّنا المتصوّري plasmoidal DNA. ويُعَدّ فعالاً ضد الأشكال الدموية والعِرسيّات gametocytes (المتشكلة في البعوضة) من

المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية والمتصورة الوبالية؛ ولا يُعَدّ فعالاً ضد ذراري كثيرة من *المتصورة المنجلية* وعرسيّاتها غير الناضجة أيضاً. يُمتَصّ الكلوروكين سريعاً من السبيل المعدي المعوي ويتركّز عدّة أضعاف في النسج المتنوعة، ومثال ذلك، الكريات الحمراء، والكبد، والطحال، والقلب، والكلية، والقرنية والشبكية؛ ويَعْكِسُ عمره النصفي الطويل إطلاقه البطيء من هذه المقرات. تستخدَم جرعة الشروع بغرض إنجاز تركيز بلازمي حرّ كاف (انظر الحجمة الحادة، سابقاً). تزال فعالية الكلوروكين جزئياً بالاستقلاب ويُطرَح ما تبقّى بدون تبدُّل في البول.

لا تُعَدّ **الآثار الضائرة Adverse effects** متواترة في الجرعات المستخدمة طبيعياً للوقاية من الملاريا ولمعالجتها ولكنها أشيَع مع الجرعات الأعلى أو المطوَّلة المعطاة للملاريا المقاومة أو لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي أو الذئبة الحماميّة (أنظر الفصل 15).

قد تكون ترسبات الكلوروكين في القرنية لا أعراضية أو قد تسبب هالات halos قرب الأضواء أو رُهاب الضوء photophobia. ولا تعد هذه مهددةً للرؤية وهي عكوسة مع إيقاف الدواء. تُعَدّ السمية الشبكية *retinal toxicity أخطر*، وقد تكون متعذّرة العكس. وتأخذ في المرحلة الباكرة شكل عيوب في ميدان الرؤية؛ تسبب في المراحل الآجلة اعتلالاً للشبكية retinopathy يعطي على نحو كلاسيكي صورة من تَصبُّغ بُقعي محاطٍ بحلقة من الصباغ (بقعة "عين الثور" "bull's-eye" macula"). ويمكن أن يأخذ العيب الوظيفي شكل العتمات scotomas، ورهاب الضوء، والرؤية المُعابَة للون، ونقصان حدّة الرؤية، مما يؤدي في الحالة المتطرّفة إلى العمى blindness.

تتضمن التفاعلات الأخرى الحكة، التـي قد لا تُحتمل وهي شائعة عند *الأفارقة*، والصداع، والاضطرابات المعدية المعوية، وتؤرث البرفيرية الحادة المتقطّعة عند الأفراد المُستعدين susceptible، والاضطرابات النفسية والتداخل مع نظم القلب، ويحدث الأخير ولاسيما مع إعطاء الدواء وريدياً بجرعة عالية (يمتلك فعلاً مشابهاً للكينيدين). ويتصاحب الاستخدام الطويل الأمد مع تبييض الشعر العكوس وتصبُّغ الحَنَكْ الصُّلب.

قد تكون **الجرعة المفرطة الحادة Acute overdose** قاتلة سريعاً بدون معالجة وقد وُصِفَت في الحقيقة كوسيلة للانتحار[6]. (يمكن بيع الكلوروكين الآن في الصيدليات في المملكة المتحدة بدون وصفة). يسبب وذمة رئوية متبوعةً بالاختلاجات، واضطراب نظم القلب والسبات coma؛ يمكن أن يكون 50 ملي غرام/كيلو غرام قاتلاً. ويُعَدّ سبب هذه التأثيرات على نحو رئيسي فعل الكلوروكين السلبـي والأكيد المؤثر في التقلص العضلي inotropic. وقد وُجِدَ مصادفةً أن الديازيبام يحمي القلب وأن الأدرينالين (ابينيفرين) يُنقِص زمن النقل داخِل البطين intraventricular؛ إن إعطاء هذا التوليف من الأدوية بالتسريب الوريدي منفصلاً، يُحَسِّن البقيا.

الهالوفانترين Halofantrine

يُعَدّ الهالوفانترين (العمر النصفي 2.5 يوم) فعالاً ضد الأشكال الدموية erythrocytic forms لجميع أنواع *المتصورة* الأربعة، لاسيَّما *المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة*، وفي مرحلة المتقسمة schizont stage. ولا تُعَدّ آلية فعله مفهومةً تماماً. ويكون امتصاص الهالوفانترين من السبيل المعدي المعوي متبايناً، وغير كامل ويزداد على نحو ملموس (× 6 - 10 مرات) بتناول الدواء مع الغذاء (انظر لاحقاً). يُستَقلَب إلى مستقلَب فعال ولا يُطْرَح الدواء غير المُتَبَدِّل unchanged في البول. يستعمل الهالوفانترين لمعالجة ملاريا المتصوّرة المنجلية المقاومة للكلوروكين غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated وكذلك المتصوّرة النشيطة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects قد يسبب الهالوفانترين أعراضاً معدية معوية؛ تحدث الحكة ولكن إلى مدى أقل مقارنةً مع الكلوروكين، وقد يكون هذا سبب تفضيله. يُطيل الفاصلة القلبية QT وقد يُؤهِّب لاضطراب نظم خطير لهذا ينبغي عدم تناول الدواء مع كل مما يلي:

- الغذاء.

---

[6] تقرير Report 1993 Chloroquine poisoning Lancet 307:49

• الأدوية الأخرى التـي يمكن أن تُخلّ بالنَظْم القلبـي، ومثال ذلك، مضادات الملاريا، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان، والأستيميزول astemizole، والتيرفينادين terfenadine.
• الأدوية المسببة للاضطراب الكهرلي.
• للمرضى المصابين بالمرض القلبـي المتصاحب مع إطالة الفاصلة QT.

الميفلوكين Mefloquine

يُعَد الميفلوكين (العمر النصفي 21 يوم) مشابهاً للكينين في نواحٍ عديدة مع أنه لا يُقحَم مع الدَنا المتصوري plasmodial DNA. يستعمل للوقاية الكيميائية من الملاريا ولعلاج ملاريا *المتصورة المنجلية* غير المصحوبة بمضاعفات (المتصورة الحساسة للكلوروكين والمقاومة له) وملاريا *المتصورة النشيطة* المقاومة للكلوروكين. يُمتَص الميفلوكين سريعاً من السبيل المعدي المعوي ويُنهي مفعوله بالاستقلاب. ينبغي تناول 250 ملي غرام (أساس)/أسبوع، عندما يستعمل للوقاية تبدأ قبل دخول المنطقة الملارية بنحو أسبوع إلى ثلاثة أسابيع وتستمر لمدة 4 أسابيع بعد مغادرتها. وما ينبغي إعطاؤه للمرضى المصابين بالخلل الكبدي أو الكلوي.

تتضمن **الآثار الضائرة Adverse effects** الغثيان، الدوخة، اختلال التوازن، القيء، ألم البطن، الإسهال وفقدان الشهية. وعلى نحو أندَر، الهلوسات، والنوبات seizures والذُهان. وينبغي تجنب الميفلوكين عند المرضى الذين يستعملون مُحصر المستقبلة الأدرينية البيتا – β وضواد قنوات الكالسيوم لأنه يسبب بطء القلب الجيبـي sinus bradycardia؛ يمكن للكينين أن يقوي هذه التأثيرات وغيرها المرتبطة بجرعة الميفلوكين. وتحدث اضطرابات نفسية عصبية، تتضمن الدوخة والذهان بعد المعالجة بالجرعة المرتفعة عند حوالي 1 من كل 10000 من مستخدمي الدواء للوقاية. وقد بُلِّغ عن تفاعلات أقل وخامةً تتضمن الصداع headache، والدوخة، والاكتئاب والأرق insomnia. ولكن لا يوجد تأكيد على صلة هذه الأعراض بالميفلوكين. لا يتوجب استعمال الدواء عند المسافرين ممن سبق إصابتهم بالمرض النفسي العصبـي الذي يتضمن الاختلاجات، والاكتئاب، والمسافرين من أصحاب الأنشطة التـي تتطلب تناسقاً دقيقاً أو إنجازاً خاصاً، ومثال ذلك، طاقَم الخطوط الجوية أو البَحّارة.

البريماكين Primaquine

يعمل البريماكين (العمر النصفي 6 ساعات) على مراحل عديدة من تطوُّر طفيلي المتصوِّرة، ربما بالتداخل مع وظيفتها المتقدِّرية metochondrial. أمّا تأثيره الفريد فهو إزالة الأشكال الكبدية للمتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية بعد المعالجة المعيارية بالكلوروكين، ولكن فقط عندما يكون اختطار عودة العدوى غائباً أو خفيفاً. يمتص البريماكين جيداً من السبيل المعدي المعوي، ويتركَّز على نحو متوسِّط في النسج فقط ويستقلَب بسرعة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن القهم، والغثيان، والمعوص البطنية، وزيادة الميثهيموغلوبين في الدم methaemo-globinaemia وفقر الدم الانحلالي، ولاسيما عند المصابين بالعَوَز الوراثي لنازعة الهيدروجين من الغلوكوز –6 فسفات (G6PD) في الكرية الحمراء. لذا ينبغي اختيار الأشخاص من أجل G6PD، وينقص اختطار فقر الدم الانحلالي كثيراً بإعطاء البريماكين بجرعات منقوصة للمصابين بهذا العَوَز.

البروغوانيل (الكلوروغوانيد)
Proguanil (chloroguanide)

يثبط البروغوانيل (العمر النصفي 17 ساعة) مُختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase التـي تحوِّل حمض الفوليك folic إلى حمض الفولينيك folinic acid إذ يثبط عَوَز هذه الإنزيم انقسام الخلية المتصوِّرية plasmodial. فالمتصوِّرات مثل معظم الجراثيم وعلى خلاف البشر، لا يمكنها استخدام حمض الفوليك الجاهز. ويُعرَف البيريميثامين pyrimethamine والتريميثوبريم اللذان يشاطِران هذا الطَرْز من الفعل، وعلى نحو تجميعي "بمضادات الفولات antifols". ويتحَسَّن فعلها المبيد للمتصورات بوضوح بالتوليف مع السلفوناميدات أو السلفونات suplphones لأنها تثّبط الخطوات التتابعية في تخليق الفولات (انظر توليفات السلفوناميدات، الفصل 12).

يمتص البروغوانيل بدرجة متوسطة من المِعى ويطرَح في البول إما على نحو غير متبدِّل أو على شكل مستقلَب. ويجب استخدام البروغوانيل يومياً عند إعطائه للوقاية، لكونه قليل التخزين في النُسُج، واستخدامه الرئيسي هو للنساء الحوامل على نحو خاص (مع حمض الفوليك 5 ملي غرام/يوم، الذي لا يُضَادّ نجاعته العلاجية) وللأفراد غير المَنيعين nonimmune.

الآثار الضائرة Adverse effects. يُمكن تحمُّل جرعاته الوقائية. وقد بُلِّغ عن قرحات الفم والتهاب المعدة. وينبغي تجنب البروغوانيل أو استعماله بجرعات منقوصة للمرضى المصابين باختلال الوظيفة الكلوية.

البيريميثامين Pyrimethmine

يثبِّط البيريميثامين (العمر النصفي 4 أيام) مُخْتَزِلَة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase المتصورية plasmodial التـي يمتلك أُلفةً شديدة نحوها. يُمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويستقلَب بشدة. وقلّما يستخدم منفرداً (أنظر لاحقاً). وينبغي للنساء الحوامل أن يتناولن حمض الفوليك الإضافي عند استعمال البيريميثامين.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن المُبَلّغ عنها، القهم anorexia، والمِعوص البطنية، والقيء، والرَنَح ataxia، والرعاش tremor، والنوبات seizures، وفقر الدم الضخم الأرومات megaloblastic anaemia.

البيريميثامين مع السلفادوكسين
Pyrimethamine with sulfadoxine

يتآزر البيريميثامين مع السلفادوكسين (على شكل Fansidar) لتثبيط استقلاب حمض الفوليك (أنظر "مضادات الفولات antifols"، السابقة)؛ يُطرَح السلفادوكسين في البول. يستخدم هذا التوليف على نحو رئيسي مع الكينين لمعالجة هجمات الملاريا الحادة الحادثة بالذراري الحسّاسَة من *المتصورة المنجلية*؛ عادةً ما تكفي جرعة مفردة من البيريميثامين 75 ملي غرام مع السلفادوكسين 1.5 غرام (3 أقراص).

التفاعلات الضائرة Adverse effects. يمكن لأي تفاعل أرجي مُحَرَّض بالسلفوناميد أن يكون وخيماً، ومثال ذلك، الحمامى العديدةَ الأشكال erythema multiforme، ومتلازمة ستيفن جونسون وتقشر الأنسجة المتموّتة البشروية epidermal necrolysis. وينبغي عدم استخدام التوليف للنساء الحوامل ما لم يأخذنَ الفولات الإضافية، بسبب فعله المضاد للفولات.

البيريميثامين مع الدابسون
Pyrimethamine with dapsone

يُولِّف البيريميثامين مع الدابسون (Maloprim) للوقاية من *ملاريا المتصوّرة المنجلية*.

الكينين Quinine

يُستَخْصَلْ الكينين (العمر النصفي 9 ساعات؛ يبلغ 18 ساعة في الملاريا الوخيمة) من لِحاء شجرة الكينا في أمريكا الجنوبية. يرتبط مع الدَنا المتصوّري plasmodial DNA ويمنع تخليق البروتين ولكن طرز فعله الدقيق غير مؤكّد بعد. يستعمل لعلاج *ملاريا المتصورة المنجلية* في مناطق المقاومة العديدة الأدوية. وبعيداً عن تأثيره المضاد للمتصورة، يستخدم الكينين في التشنج العضلي الوتري myotania والمعوص العضلية لأنه يطيل دور الحِران العضلي. ويُضَمَّن الكينين في تركيز مُخفَّف في المقويات tonics والمشهيات aperitifs لمذاقه المرّ المرغوب.

يمتص الكينين جيداً من السبيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو كامل تقريباً في الكبد.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الطنين tinniyus، وتناقص حِدّة السمع auditory acuity، والصداع، وتغيُّم الرؤية blurred vision، والغثيان والإسهال (شائعة مع الكينين، والكينيدين، والساليسيلات وتُدعى بالتسمُّم بالكينا cinchonism). وتتضمَّن التفاعلات الذاتية التحساس الحِكة، والشَرى والطفح rashes. وقد يكون نقص سكر الدم هاماً عندما يُعطى الكينين تسريباً وريدياً وقد يتطلب غلوكوزاً إضافياً.

عندما تؤخَذ مقادير ضخمة (لا يُعَوَّل عليه) لتحريض الإجهاض أو لمحاولة الانتحار مثلاً، قد تحدث اضطرابات عينية، ويلاحظ ضيق ساحات الرؤية وحتـى العمى الكامل، وقد يكون بدء هذه الأعراض مباغتاً جداً. ينتج القيء، وألم البطن والإسهال من التهيج الموضعي للسيل المعدي المعوي.

وتتضمن التأثيرات الشبيهة بالكينيدين، نقص ضغط الدم، واضطرابات النقل الأذيني البطيني وتوقف القلب. وينبغي إعطاء الفحم المُنشَّط. وتُطبَّق التدابير الداعمة بعد ذلك حيث لا يوجد معالجة نوعية مبرهنة المنفعة.

الكينيدين Quinidine، المُصاوِغ المُيمِّن للكينين، يمتلك فعالية مضادة للملاريا، لكن استعماله الرئيسي هو كمُضاد لاضطراب نَظْم القلب (أنظر الفصل 24).

الأرتيسيونات Artesunate والأرتيميثر artemether

هما مشتقان من *الأرتيميسينين artemisinin* المعزول من أوراق عشبة صينية هي كينغ هاو qinghao (*الأرطماسيا Artemisia annua*)؛ يعملان ضد المتصورات الدموية، بما في ذلك الأشكال الجنسية للمتصورات وقد يُنقصان سراية العدوى أيضاً. يُعَد الأرتيسيونات artesunate (بالوريد) والأرتيميثرَ artimether (بالعضل i.m) سريعا الفعالية في الملاريا الوخيمة المقاومة العديدة للأدوية. ويُعَدّان جيدا التحمُّل ولكن ينبغي استعمالهما بحذر عند المصابين بالاضطرابات القلبية المزمنة حيث يطيلان الفاصلتين QT وPR عند بعض الحيوانات التجريبية. ولا يزال مكانهما في المعالجة قيد التقييم.

داء الأميبات Amoebiasis

تحدث العدوى عندما تُبتلع الكيسات وتمر إلى القولون حيث تنقسم إلى أتروفات trophozoites؛ وهذه الأشكال إما أن تدخل إلى النسج أو تعيد تشكيل الكيسات cysts. ويحدث داء الأميبات في شكلين، يحتاج كل منهما إلى المعالجة:

- يُعَدّ *داء الأميبات اللُمعي المعوي bowel lumen amoebiasis* عديم الأعراض، وتُنقَل الأتروفات (غير مُعدِيَة) والكيسات (مُعدِيَة) في الغائط. تُوَجَّه المعالجة إلى استئصال الكيسات بمبيد الأميبا اللُمْعية luminal amoebicide؛ ويُعَدّ *فوروات الدي لوكسانيد diloxanide furoate* الدواء المختار؛ وكثيراً ما يستخدم *اليودوكينول iodoquinol* أو *الباروميسين paromomycin*.
- *يزيد داء الأميبات الغازي للنسج tissue-invading amoebiases* الزحار dysentery، وداء الأميبات الكبدي والخراجات الكبدية. ويجب استخدام دواء مجموعي فعال (مبيد أميبا نسيجية) ومؤثر ضد الأتروفات، ومثال ذلك، *المترونيدازول، والتينيدازول tinidazol*. وتتاح أشكال للحقن من هذه الأدوية للمرضى المعتلّين جداً على تناول الأدوية بالفم. وفي الحالات الوخيمة من الزحار فإن *التتراسيكلين* يقلل اختطار العدوى الانتهازية، والانثقاب perforation والتهاب الصفاق عند إعطائه بالإضافة إلى مبيد للأميبا المجموعية.

ينبغي أن يتلو المعالجة بمبيد الأميبا النسيجية دائماً مساق علاجي من مبيد الأميبا اللمعية luminal لاستئصال مصدر العدوى.

الديهيدروإيميتين Dehydroemetine (من عرق الذهب ipecacuanha)، يدّعي بعض المؤلفون أنه أقل سمية من الإيميتين الأصل وبأنّه مبيد الأميبا النسيجية الأكثر فعاليةً. يستعمل للمرضى المعتلّين على نحو خطير، ولكن يميل هؤلاء المرضى أكثر لأن يكونوا عرضةً لتأثيراته السامة للقلب. وعندما يستعمل الديهيدروإيميتين لعلاج خراجات الكبد الأميبية، ينبغي إعطاء الكلوروكين.

يلخص (الجدول 4.14) المعالجة الدوائية لعداوى الأوالي الأخرى.

ملاحظات على أدوية العداوى الأوالية

Notes on drugs for protozoel infections

الأتوفاكون Atovaquone هو أحد الكينونات quinone؛ قد يسبب تأثيرات معدية معوية وعصبية خفيفة، وسمية كبدية نادرة واعتلال الدم blood dyscrasias.

البنزنيداول Benznidazole هو نِترو إيميدازول nitroimidazole وقد يسبب التهاب الأعصاب المحيطية أحياناً ولكن يمكن تحمله جيداً على وجه العموم، حتى من الرُضَّع.

الديهيدرو إيميتين Dehydroemetine يثبط تخليق البروتين؛ قد يسبب الألم في مقر الحقن، والضعف والألم العضلي، ونقص ضغط الدم، والألم البَرْكي perecordial pain (ألم مُقَدَم الصَدْر) واضطرابات نظم القلب.

الجدول 4.14: أدوية بعض عداوى الأوالي.

العدوى	الدواء والتعليق
داء الجيارديات Giardiasis	المترونيدازول، الميباكرين أو التينيدازول.
داء الليشمانيات Leishmanasis الحشوي visceral	ستيبوغلوكونات الصوديوم soduim stibogluconate أو أنتيمونات الميغلومين meglumine antimoniate؛ وقد تنتفع الحالات المقاومة من توليف الأنتيمونات مع الألوبورينول allopurinol، أو البنتاميدين pentamidine، أو الباروموميسين paromomycin أو الأمفوتيريسين (ويتضمن AmBisome).
الجلدي cutaneous	تشفى الآفات الخفيفة عفوياً، ويمكن حقن الأنتيمونات داخل الآفة.
داء المقوّسات Toxoplasmosis	تُعَدّ معظم العداوى محدودة ذاتياً عند المريض الطبيعي المناعة. البيريميثامين pyrimethamine مع السلفاديازين لالتهاب المشيمية والشبكية chorioretinitis، ولداء المقوسات النشيط عند المصابين بعَوَز المناعة؛ يستخدم حمض الفولينيك folinic acid لإعتراض فقر الدم الضخم الكريات megaloblastic anaemia. وتتضمّن البدائل البيريميثامين مع الكليندامايسين أو الكلاريثروميسين أو الآزيثروميسين. ويعطى السبيراميسن spiramycin لداء المقوسات الأولي primary عند النساء الحوامل. وتُعَدّ نصيحة الخبير ضرورية.
داء مشعّرات richomoniasi	يُعَدّ الميترونيدازول أو التينيدازول فعّالاً.
داء المثقبيات Trypanosomiasis الأفريقي (مرض النوم sleeping sickness)	يُعَدّ السورامين suramine أو البنتاميدين pentamidine فعالاً أثناء المراحل الباكرة ولكن ليس للمظاهر العصبية الآجلة التـــي ينبغي استخدام الميلارسوبرول melarsoprol لأجلها. يُعَدّ الإفلورنيثين eflornithine فعالاً للمراحل الباكرة والآجلة ويوصى بنصيحة الخبير.
الأمريكي (داء شاغاس Chagas' disease)	قد تكون المعالجة المطوّلة (1 – 3 شهر) بالبنـــز نيدازول benznidazole أو النيفورتيموكس nifurtimox فعالة.

فوروات الدي لوكسانيد Diloxanide furoate قد تسبب تطبُّل البطن flatulence المزعج وقد تحدث الحِكّة والشَرى.

الإفلورونيثين Eflornithine يثبط تخليق دَنا الأوالي protozoal DNA؛ قد يسبب فقر الدم، وقلة الكريات البيضاء leucopenia وقلة الصفيحات، والنوبات.

اليودوكينول Iodoquino قد يسبب المَغُوص البطنية، والغثيان والإسهال. وقد عزي الطفح الجلدي، والحكة الشرجية وضخامة الغدة الدرقية إلى محتواه من اليود. وإن إدراك السمية العصبية الوخيمة مع الدواء المتعلق به، وهو الكليوكينول clioquinol التــي حدثت في اليابان في الستينيات يجب أن يقدّم سبباً للتحذير من استخدامه.

أنتيمونات *الميغلومين Meglumine antimonte* هو من مركبات الأنتيمون الخماسي التكافؤ، المشابهة لستيبوغلوكونات الصوديوم sodium stibogluconate.

الميلارسوبرول Melarsoprol، وهو زرنيخ عضوي ثلاثي التكافؤ، يعمل من خلال إلفته المرتفعة لمجموعات السلفهيدريل sulphydryl الإنزيمية. وتتضمن الآثار الضائرة اعتلالاً دماغياً encephalopathy، وضرراً قلبياً، وبيلة بروتينية proteinuria وفرط ضغط الدم.

الميباكرين Mepacrine (كيناكرين) استُعمل سابقاً كمضاد للملاريا. وقد يسبب انـــزعاجاً معدياً معوياً، وذهاناً أحيانياً سميّاً حاداً، والتهاب كبد وفقر دم لا تنسحي aplastic anaemia.

النيفورتيموكس Nifurtimox هو أحد مشتقات النتروفوران. تتضمن آثاره الضائرة: القهم، والغثيان، والقيء، والألم معدي، والأرق، والصداع، والدوار vertigo، والاستثارية excitability، والألم العضلي، والألم المفصلي والاختلاجات. وقد يُضطَرّ لإيقاف الدواء بسبب اعتلال الأعصاب المحيطية.

الباروموميسين Paromomycin، هو أمينوغليكوزيد، لا يُمتَصّ من المعي؛ يشبه النيوميسين.

البنتاميدين Pentamidin هو أميدين أروماتـــي aromatic؛ يجب إعطاؤه حقناً أو بالإنشاق حيث لا يُعَوَّل على امتصاصه

من السبيل المعدي المعوي؛ ولا يدخل السائل النخاعي CSF. وباعطائه مجموعياً يسبب سمية كلوية عكوسة؛ يُعَد نقص ضغط الدم والغشي syncope شائعين ولاسيما بعد الحقن الوريدي السريع. وقد يسبب ضرر البنكرياس ونقص سكر الدم بسبب إطلاق الأنسولين.

ستيبوغلوكونات الصوديوم Sodium stibogluconate (Pentostam) هو أحد مركبات الأنتيمون العضوي الخماسيّ التكافؤ؛ قد يسبب القهم، والقيء، والسعال والألم تحت القصّ substernal. يستخدم في داء اللايشمانيا المخاطي الجلدي، وقد يؤدي إلى التهاب وخيم حول الآفات البلعومية أو الرغامية ممّا قد يتطلب إعطاء الكورتيكوستيرويد للسيطرة. وتُعَدّ *أنتيمونات الميغلومين Meglumine antimonate* مشابهة.

السورامين suramin يُشَكِّل معقدات ثابتة مع بروتين البلازما ويمكن التحري عنه في البول لمدة 3 شهور بعد الحقن الأخير؛ ولا يعبُر العائق الدموي الدماغي. قد يسبب التعب، والقهم anorexia، والوعكة، والبُوال polyuria، والعطش والإيلام في راحتـــي اليدين والأخمصين.

العداوى الدودية Helminthic infections

ثمة دورات حياة معقدة للديدان، ولابدَّ من معرفتها من قبل مَن يعالجون عداواها. سوف يكون (الجدول 5.14) كافياً هنا. لم تُثبت المقاومة الدوائية بعد كمشكلة سريرية، رغم أنها تحدث في الحيوانات الموضوعة على برنامج الوقاية الكيميائية المستمرة.

أدوية العداوى الدودية

Drugs for helminthic infections

الألبيندازول Albendazole يُعَدّ مشابهاً للميبندازول mebendazole (أنظر لاحقاً).

ثنائي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine يقتل كلاً من المكروفيلاريا microfilariae والديدان البالغة. وإنّ سبب الحمى، والصداع، والقهم، والوعكة، والشرى، والقيء والهجمات الربوية بعد الجرعة الأولى هو منتجات تحطيم الطفيلي، وتُقلّل هذه التفاعلات إلى حدها الأدنـــى بالزيادة البطيئة في مقدار الجرعات على مدى 3 أيام.

الإفيرميكتين ivermectin قد يسبب تفاعلات عاجلة بسبب موت المكروفيلاريّة microfilaria (أنظر ثنائي إيثيل كاربامازين). ويمكن أن يكون فعالاً بجرعة مفردة، ولكن من الأفضل إعادتها بفواصل 6 – 12 شهر.

الليفاميسول levamisole يَشُلّ المجموع العضلي للمَمسودات الحساسة بحيث لا يمكنها المحافظة على إرسائها، وتُطرَد بالتَمَعُّج peristalsis الطبيعي. ويمكن تحمله، ولكنه قد يسبب ألماً بطنياً، وغثياناً، وقيئاً، وصداعاً ودوخةً.

الميبندازول Mebendazole يُحصر قَبْط الغلوكوز في المسودات. وقد يحدث عدم ارتياح معدي معوي خفيف، وينبغي عدم استخدامه عند الحامل أو الأطفال دون عمر 2 عام.

الميتريفونات Metriphonate هو مركب فسفوري عضوي مضاد للكولينستيراز استخدم أصلاً كمبيد حشرات. تتضمن آثاره الجانبية الألم البطنـــي، الغثيان، القيء، الإسهال، الصداع، والدُوار.

النيكلوساميد Niclosamide يُحصر قبط الغلوكوز في الشريطيات المعوية. وقد يسبب بعض الأعراض المعدية المعوية الخفيفة.

البيبرازين Piperazine قد يسبب تفاعلات فرط الحساسية، والأعراض العصبية (التـــي تتضمن "التطوُّح الدودي worm wobble") وقد يؤرث الصرع.

البرازيكوانتيل Praziquantel يَشُلّ كلاً من الديدان البالغة واليرقات larvae. ويُستَقْلَب بشدة. وقد يسبب البرازيكوانتيل الغثيان، والصداع، والدوخة والنُعاس drowsiness؛ ويشفي بجرعة مفردة (أو بجرعات مقسَّمَة في يوم واحد).

البيرانتيل Pyrantel يزيل استقطاب الموصلات العصبية العضلية neuromuscular junctions للممسودات الحساسة التـــي تُطْرَد في الغائط. وهو يشفي بجرعة واحدة. وقد يُحدث اضطراباً معدياً معوياً، وصداعاً، ودوخةً، ونعاساً وأرقاً.

الجدول 5.14: أدوية العداوى الدودية.

العدوى	الدواء	التعليق
الشُراطيات Cestodes (الشريطيات (tapeworm		
شريطية البقر Beef = tapeworm الشريطية العزلاء *Taenia seginata*	نيكلوزاميد niclosamide أو برازيكونتيل praziquantel	يشفي البرازيكوانتيل بجرعة منفردة.
شريطية الخنـــزير pork tapeworm الشريطية الوحيدة *taenia solium*	نيكلوزاميد أو برازيكوانتيل	يشفي البرازيكوانتيل بجرعة مفردة
داء المتكيِّسات المذنَّبة cysticercosis الشريطية الوحيدة *Teania solium*	ألبندازول albendazole أو برازيكوانتيل	عالج في المستشفى لأن الكيسات الميّتة والمتفتّتة قد تسبب وذمة دماغية
شريطية السمك Fish tapeworm - العوساء العريضة *Diphyllobothrium latum*	نيكلوزاميد أو برازيكوانتيل	
الداء العُداري Hydatid disease = داء المشوكات الحبيبية *Echinococcus granulosus*	ألبندازول albendazole	الجراحة لِداء الكيسة القابل للجراحة
المسودات Nematotes (المعوية (intistinal		
داء الأسكاريس/الصَّفَر Ascariasis = الصَّفَر الخراطينـــي *Ascaris lumbricoides*	ليفاميزول levamisole، ميبندازول mebendazole، برانتيل pyrantel، ببرازين piperazine أو ألبندازول albendazole.	
الدودة الشصية hookworm - الأنكلوستوما الاثنا عشرية *Ancylostoma duodenale*؛ الفتاكة الأمريكية Necator americans	ميبندازول mebendazole، برانتيل، أو ألبندازول albendazol	يتطلب مرضى فقر الدم استعمال الحديد.
داء الأسطوانيات strongyloidiasis الأسطوانية البرازية *Strongyloides stercoralis*	تيابندازول tiabendazole أو إنفرميكتين infermectin	يُعَدّ الألبندازول albendazole أفضل تحمّلاً كبديل.
الســرمية/الأقصورة threadworm (الأقصورة pinworm) السرمية الدودية *Enterobius vermicularis*	برانتيل، ميبندازول، ألبندازول أو أملاح الببرازين	
السوطاء = Whipworm المسلكة الشعرية الرأس *Trihuris trichiura*	ميبندازول أو ألبندازول	
المسودات النسيجية		
داء هجرة اليرقات الجلدي Cutaneous larva migrans، الأنكلستوما البرازيلية؛ الأنكلستوما الكلبية *Ancylostoma caninum*	تيابندازول (موضعياً للمسارات/الآثار المفردة) إنفرميكتين invermectin، ألبندازول أو تيابندازول فموي (للمسارات/الآثار المتعددة)	غسول الكالامين calamine lotion لتفريج الأعراض.
الدودة الغينية Guinea worm، التِّنينَة المدينية *Dracunulus medinesis*	مترونيدازول، ميبندازول	تفريج سريع للأعراض.
داء الشعرينات Trichinellosis، - الشعرينة الحلزونية *Trichinella spiralis*	ميبندازول	قد يحتاج إلى البريدنيزولون لكبت الأعراض الأرجية والالتهابية
داء هجرة اليرقات الحشوي Visceral lerva migrans؛ السهمية الكلبية *Toxocara canis*؛ السهمية الهرّية *Toxocara cati*	ثنائي إيثيل كاربامازين، ألبندازول أو ميبنَدازول.	إن التصعيد المُترَقي للجرعة يُنقص التفاعلات الأرجية من اليرقات الميتة؛ ويُثبِّط البريدنيزولون الاستجابة الالتهابية في المرض العينـــي.

تابع الجدول 5.14		
داء الفيلاريا اللمفي lymphatic filariasis، الفخرية البنكروفتية wuchereria bancrofti، البروجية الملاوية Brugia malayi، البروجية التيمورية Brugia timori	ثنائي إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine	قد يسبب تحطيم الميكروفيلارية microfiria تفاعلاً مناعياً (أنظر لاحقاً)
داء كلابية الذنب Onchocerciasis (العمى النهري)، كلابية الذنب الملتوية onchocera volvulus	إفيرميكتين ivermectin	يشفى بجرعة واحدة. معالجة كبتية/تثبيطية suppressive؛ تمنع الجرعة المفردة السنوية مضاعفات هامة.
داء البهارسيا Schistosomiasis (المعوي) البلهارسيا المنسونية Schistosoma mansoni؛ البلهارسيا اليابانية Schistosoma japonicum	برازيكوانتيل	أوكسامنيكين Oxamniquine فقط للبلهارسيا المنسونية
داء البلهارسيا البولي		
البلهارسيا الدموية Schistosoma haematobium	برازيكوانتيل	ميتريفونات Metriphonate فقط للبلهارسيا الدموية
المثقوبات Flukes (المعوية، الرئوية، الكبدية)	برازيكوانتيل	الأبدال: نيكلوزاميد للمثقوبة المعوية، وبيثيونول bithionol للمثقوبة الرئوية.

التيابندازول tiabendazole (المعروف سابقاً بالثيابندازول thiabendazole) يثبط الإنزيمات الخلوية للديدان الحساسة. وقد تحدث تفاعلات معدية معوية، عصبية، وفرط حساسية، وضرر كبدي وبيلة البلّورات crystalluria.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

مصادر ويب عبر العالم *Word Wide Web resources.*

يتضمَّن موقع الويب للمراكز الأمريكية للسيطرة والوقاية من الأمراض American Centers for Disease Control and Prevention (CDC-P) website قسم شامل عن المسافر (http://www.cdc.gov/travel/) يحتوي معلومات عالية الجودة ومعاصرة عن الوقاية من الأمراض العدوائية للمسافر وتشخيصها ومعالجتها. أما المصدر المعاصر الآخر فهو "ما يناسب السفر Fit for travel"، إتاحة عامة على موقع ويب للخدمات الصحية الوطنية NHS ويتيح معلومات حول صحّة المسافر للأشخاص المسافرين للخارج من المملكة المتحدة UK.

(htt://www.fitfortravel.scot.nhs.uk/)

المصادر المطبوعة

Balfour H H 1999 Antiviral drugs. New England Journal of Medicine 340: 1255–1268

Bruce-Chwatt L J 1988 Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. British Medical Journal 296: 1486

Burnham G 1998 Onchocerciasis. Lancet 351: 1341–1346

Carr A, Cooper D A 2000 Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 356: 1423–1430

Cohen J I 2000 Epstein-Barr virus infection. New England Journal of Medicine 343: 481–492

Couch R B 2000 Prevention and treatment of influenza. New England Journal of Medicine 343: 1778–1787

Croft A 2000 Malaria: prevention in travellers. British Medical Journal 321: 154–160

Flexner C 1998 HIV-protease inhibitors. New England Journal of Medicine 338: 1281–1292

Gilden D H et al 2000 Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. New England Journal of Medicine 342: 635–645

Gubareva L V, Kaiser L, Hayden F G 2000 Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 355: 827–835

Hall C B 2001 Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. New England Journal of Medicine 344: 1917–1928

Herwaldt B L 1999 Leishmaniasis. Lancet 354: 1191–1199

Hay J, Dutton G N 1995 Toxoplasma and the eye. British Medical Journal 310: 1021–1022

Lipman J, Saadia R 1997 Fungal infections in critically ill patients. British Medical Journal 315: 266–267

Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS: antiretroviral drugs. British Medical Journal 322: 1410–1412
Whitley R J, Roizman B 2001 Herpes simplex virus infections. Lancet 357: 1513–1518
Winstanley P 1998 Malaria treatment. Journal of the Royal College of Physicians of London 32: 203–207
Zwi K, Soderlund N, Schneider H 2000 Cheaper antiretrovirals to treat AIDS in South Africa. British Medical Journal 320: 1551–1552
Liu L X, Weller P F 1996 Antiparasitic drugs. New England Journal of Medicine 334: 1178–1184
Murray H W et al 2000 Recent advances: tropical medicine. British Medical Journal 320: 490–494
Piscitelli S C, Gallicano K D 2001 Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. New England Journal of Medicine 344: 984–996
Sepkowitz K A 2001 AIDS—the first 20 years. New England Journal of Medicine 344: 1764–1772
Stevens D A 1995 Coccidioidomycosis. New England Journal of Medicine 332: 1077–1082
Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS. Treatment of infections. British Medical Journal 322: 1350–1354

15

الالتهاب، التهاب المفاصل ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Inflammation, arthritis and nonsteroidal anti - inflammatory drugs

الملخص

إنَّ الشكاوى العضلية الهيكلية هي الثالثة من بين جميع استشارات الأطباء الممارسين العامين. تستعمل الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) على نطاق واسع وتُعَدّ تأثيراتها المَعدية المعَوية سبباً للوفيات التـي تُقَدَّر بحوالي 1200 وفاة سنوياً في المملكة المتحدة. إنّ المُكوّن الالتهابـي المؤكَّد حتـى الآن معروف بحالات مرافقة مثل التصلّب العصيدي atherosclerosis. وعلى قدر فهم الآليات المعقدة المستبطنة في العملية الالتهابية، تتطوَّر الطرق الجديدة في التأثير عليها، كالمعالجات الموجَّهة ضد السيتوكينات cytokines النوعية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية النوعية على السيكلوأكسجيناز -2- COX وتدعى هذه الأدوية بالمجموعة (COXIBs)

- الالتهاب.
- التهاب المفاصل Arthritis.
- الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).
- الأدوية المضادة للروماتيزم المُعَدّلة للمرض.
- المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل.
- النقرس Gout.

الالتهاب Inflammation

أُدركت الملامح السريرية للالتهاب منذ فترات قديمة بأنها تورُّم swelling، واحمرار redness، وألم وحرارة. والآليات المستبطنة التـي تُحدِث هذه الأعراض معقدة، وتكتنف خلايا مختلفة ومنتجات الخلايا، ويُوَفَّر هنا بيان عام حول الفهم الحالي للعملية الالتهابية فقط. تُعَدّ الاستجابة الالتهابية الطبيعية ضرورية لمواجهة العداوى وكجزء من آلية تصحيح الحُطام وإزالته بعد الضرر النسيجي. ويمكن للالتهاب أيضاً أن يسبب المرض، بسبب ضرر النسيج السليم. وقد يحدث ذلك عندما تكون الاستجابة مفرطة النشاط، أو تستديم فترة أطوَل من اللازم. إضافةً لمعرفتنا بامتلاك بعض الحالات لمكوِّن التهابـي غير مُدرَك سابقاً، ومثال ذلك، التصلّب العصيدي.

مسرد المختصرات

COX:	سيكلو أكسيجيناز
COXIB:	مضادات التهاب غير ستيرويدية نوعية على COX-2
DMARD:	دواء مضاد للروماتيزم مُعَدِّل للمرض.
FGF:	عامل نمو الأرومة الليفية.
GM-CSF:	العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المُحبَّبَة.
M-CSF:	العامل المنبة لمستعمرات البلاعِم.
HPETE:	حمض هيدوبيروكسي إيكوزا تترا إنويك.
IL:	إنترلوكين.
LT:	لوكوتريين.
PG:	بروستاغلاندين.
TNF:	عامل نخر الورم.
TX:	ثرومبوكسان.

الاستجابة الالتهابية

THE INFLAMMATORY RESPONSE

تحدث الاستجابة الالتهابية في النسج ذات الأوعية vascularised استجابةً للإصابة injury؛ تُعَدّ جزءاً من الاستجابة المناعية الخِلْقيّة (اللانوعية). وتتطلب الاستجابات الالتهابية تفعيل *الكريات البيضاء leukocytes*: العَدلات neutrophils، واليوزينات eosinophils، والأسسات basophils، والخلايا البدينة mast cells، والوحيدات monocytes واللمفاويات lymphocytes، على الرغم من عدم الحاجة لاكتناف جميع أنماط الخلايا في النائبة الالتهابية. تهاجر الخلايا من الدوران إلى منطقة الضرر النسيجي وتتنشَّط.

وسائط الالتهاب Inflammatory mediators

تُطلِق الكريات البيضاء في مقر الالتهاب مركبات تحسِّن الاستجابة الالتهابية. ويُركِّز الوصف التالي على *السيتوكينات cytokines* و*الإيكوزانويدات eicosanoids* (مُستَقْلَبات حمض الأراشيدونيك) لما لها من مقتضيات علاجية. ومع ذلك، فإن تعقيد الإستجابة، واكتناف النُظُم الأخرى، يتضح بمجال من الوسائط تتضمَّن:

منتجات المتمِّمة complement، ولاسيما C3b وC5 – C9 (معقد مهاجمة الغشاء membrane attack complex)؛ والكينينات Kinins والبروتينات المتعلقة بها، والبراديكينين ومجموعة التماسّ (عوامل التخثر XI وXII)، وسليفة الكاليكرين، ومولِّد الكينين المرتفع الوزن الجزيئي)؛ وأكسيد النتريك والأمينات الفعالة في الأوعية vasoactive (الهيستامين، والسيروتونين، والأدينوزين)؛ والأشكال النشيطة للأكسجين؛ والعامل المفعِّل للصفيحات (PAF)؛ وإنـــزيمات البروتيناز (الكولاجيناز، والجيلاتيناز، والبروتيوغليكاناز).

السيتوكينات Cytokines

إن السيتوكينات ببتيدات تنظِّم نمو الخلية، وتمايزها وتفعيلها، ولبعضها قيمة علاجية:

- *الإنترلوكينات* تنتج بوساطة نوع من الخلايا بما فيها الخلايا التائية T cells، والوحيدات والبلاعم. يستخدم الإنترلوكين -2 المأشوب (aldesleukin) لعلاج سرطانة الخلايا الكلوية النقيلية metostatic والورم الميلانينـــي melanoma الخبيث. وقد يقوم الأنترلوكين -1 بدورٍ في حالات مثل المتلازمة الإنتانية sepsis sydrome والتهاب المفاصل الروماتيزمي، ويُقَدِّم الإحصار الناجح لمستقبلته أسلوباً علاجياً لهذه الحالات.
- العوامل *السامّة للخلية cytotoxic factors* تتضمَّن عامل نخر الورم tumor necrosis factor (TNF) المشابه للإنترلوكين -1. وإن العوامل البيولوجية التـــي تحصر TNF، مثل، إتانيرسيبت *etanercept*، و*إنفليكسيماب infliximab* تجد مكانها الآن بين الأدوية التـــي تُعَدِّل مسار مرض الروماتيزم (وداء كرون Crohn's disease، راجع الفصل 4).
- *الإنترفيرونات Interferons* تدعى بهذا الأسم لأنها وُجِدَت لتداخل interfere مع تنسُّخ replication الفيروس الحي في المزرعة النسيجية. ويُستخدَم الأنترفيرون ألفا interferon alfa في نوع من الحالات الورمية (راجع الجدول 3.30) وفي التهاب الكبد المزمن.
- *العوامل المنبهة للمستعمرات colony-stimulating factors* طُوِّرت لمعالجة حالات قلّة العدلات، مثل *الفيلغراستيم filgrastim* (العوامل المنبه للمستعمرات المُحَبَّبة المأشوب recombinant من البشر، G-CSF) و*المولغراموستين molgramostim* (العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المُحَبَّبة المأشوب من البشر، GM-CSF) (راجع الفصل 30).

الإيكوزانويدات Eicosanoids

يُطلَق اسم الإيكوزانويدات (البروستاغلاندينات، الثرومبوكسانات، اللوكوتريينات، الليبوكسينات lipoxins) على مجموعة الحموض الدهنية اللامُشْبَّعَة ذات 20 ذرة كربون[1] والمشتقة على نحو رئيسي من حمض الأراشيدونيك في الجدران الخلوية. وعمرها قصير وهي قوية جداً وتتكون في كل نسيج من الجسم تقريباً. وتُكْتَنَف الإيكوزانويدات في معظم أنماط الالتهاب، وتستند معظم المعالجات المضادة للالتهاب الحالية إلى التداول مع تخليقها البيولوجي. وتظهر

---

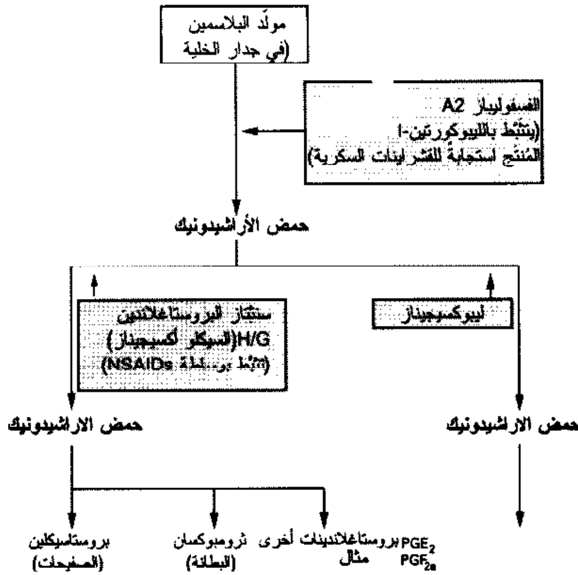
[1] الكلمة الإغريقية للرقم 20 هي إيكوزا eicosa، ومنها المصطلح إيكوزانويد eicosnoid.

مسارات تخليقها البيولوجي في (الشكل 1.15) وفيما يلي وصف مفصَّل لها:

• يُختزَن، *حمض الأراشيدونيك* Arachidonic acid على نحو رئيسي في الشحوم الفسفورية للجدران الخلوية، ويتحرك كثيراً بفعل الفسفوليباز. تمنّع القشرانيات السكرية glucocorticoids تكوين حمض الأراشيدونيك بتحريض تخليق عديد ببتيد تثبيطي يدعى ليبوكورتين -1 *lipocortin*-1؛ وإن القدرة على تثبيط التكوين التالي لكلٍّ من البروستاغلاندينات واللوكوترينات، يشرح دور التأثير المضاد للالتهاب القوي للقشرانيات السكرية gluco-crticoids (راجع الفصل 34، من أجل الأفعال الأخرى).

• يُستَقلَب حمض الأراشيدونيك بعد ذلك بوساطة *السيكلو أكسيجيناز* (COX)، وتدعى أيضاً سِنثاز البروستاغلاندين (PGH synthase/PGH)، التـي تبدّل الحموض الدهنية الخطيّة إلى بنــىً حلقيّة من البروستاغلاندينات. تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وتظهر تأثيراتها المضادة للالتهاب بتثبيط COX.

• توجد COX على نمطين مختلفين، COX-1 وCOX-2. ويُعَد الشكل الإسويّ COX-1 سائداً بنيوياً[2] (على الرغم من ازدياد فعاليته 2 – 4 مرات بتأثير منبهات الالتهاب)؛ يوجد في معظم النسج، ولاسيما المعدة، والصفيحات platelets والكليتين. يُعَدّ COX-2 قابلاً للتحريض (10 – 20 مرة) بالمنبهات الالتهابية في كثير من الخلايا التـي تتضمن البلاعم، والخلايا الزليلية synoviocytes، الخلايا الغضروفية chondrocytes، والأرومات الليفية والخلايا البطانية، وبتركيز قليل فقط في المخاطية المعدية المعوية. وتختلف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs على نحو حاسم في تثبيطها النسبـي للشكلين الإسويّين isoforms COX، والتـي أدى تمييزها إلى تطوير مثبطات COX-2 الانتقائية. ولِمثل هذه الأدوية آثار ضائرة أقَلّ، ولاسيما على السبيل المعدي المعوي (راجع ما سيأتـي).



الشكل 1.15: مسار التخليق البيولوجي للإيكوزانويدات (راجع النص من أجل الوصف). توجد البروستاغلاندينات فعلياً في جميع نُسُج الجسم.

• يُستَقلَب حمض الأراشيدونيك أيضاً *بالليبوكسيجيناز* إلى حموض الهيدروبيروكسي المستقيمة السلسلة ثم إلى *اللوكوترينات* *leukotrienes* التـي تسبب زيادة النفاذية الوعائية، وتضييق الأوعية، والتقبُّض القصبـي، ولها فعالية جاذبة كيميائياً chemotactic للكريات البيضاء leucocytes (ومن هنا جاء اسمها). وقد وُجِدَت مثبطات الليبوكسيجيناز، ومثال ذلك، الزيليوتون *zileuton* *والزافيرلوكاست* *zalirlukast* مكانها في معالجة الربو (راجع الفصل 27).

• تُعَد الليبوكسينات lipoxins إيكوزانويدات مشتقة من الليبوكسيجيناز، ربما تُنَظِّمْ الالتهاب هبوطاً في السبيل المعدي المعوي والأعضاء الأخرى بمناهضتها لتأثيرات عامل نخر الورم – الألفا TNF–α.

تقوم البروستاغلاندينات بعددٍ من الأدوار الفيزيولوجية الهامة عند الأصحاء، وهي:

• حماية السبيل المعدي المعوي (PGE_2 وPGI_2).
• الاستتباب الكلوي (PGE_2 وPGI_2).
• الاستتباب الوعائي (PGI_2 وTXA_2).

[2] تُنتَجَ على نحو ثابت من قِبَل الخلية بغضِّ النظر عن شروط نموها.

• وظيفة الرحم، إنغراس الجنين والولادة (PGF_2).
• تنظيم دورة النوم اليقظة (PGD_2).
• درجة حرارة الجسم (PGE_2).

إن المضاهئات التخليقية للبروستاغلاندينات المستعملة في الطب هي:

• PGI_2: *الإيبوبروستينول epoprostenol* (يثبط تكدّس الصفيحات، ويستخدم لدوران الدم خارج الجسم وفرط ضغط الدم الرئوي الأولي).
• PGE_1: *الألبروستاديل alprostadil* (يستخدم للمحافظة على سالكية القناة الشريانية **ductus arteriosus** عند الوِلدان **neonates** المصابين بالعيوب القلبية الخِلقية **congenital**، ومن أجل خلل وظيفة النعوظ **erectile** بحقنة في الجسم الكهفي للقضيب)؛ الميزوبروستول **misoprostol** (يستخدم للوقاية من القرحة الهضمية المترابطة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية **NSAIDs**)؛ الجيميبروست **gemeprost** (يستخدم كفرازِج **pessaries** لتليين عنق الرحم وتوسيع القناة العنقية قبيل الشفط بالتخلية **vacum aspiration** لإنهاء الحمل).
• PGE_2: *دينوبروستون dinoprostone* (يستخدم كهلامة عنقية ومهبلية لتحريض الولادة ومن أجل الإجهاض العلاجي الآجل).
• PGF_{2a}: *دينوبروست dinoprost* (لإنهاء الحمل).

الجدول 1.15: الأمراض ذات المُكوِّن الالتهابـــي المُزمِن.

المرض الالتهابـــي	الخلية الالتهابية المُرتَشِحَة
متلازمة الضائقة التنفسية الحادة	العَدِلة Neutrophil
الربو	اليوزينيه، الخلية التائية T cell، الوحيدة، الأسِنّة.
التصلب العصيدي	الخلية التائية، الوحيدة
التهاب كبيبات الكلى	الوحيدة، الخلية التائية، العَدِلة.
الداء المعوي الالتهابـــي	الوحيدة، العَدِلة، الخلية التائية، اليوزينية.
الفُصال العظمي	الوحيدة، العَدِلة
الصدفية Psoriasis	الخلية التائية، العدلة
التهاب المفاصل الروماتيزمي	الوحيدة، العدلة.
الساركويد Sarcoidosis	الخلية التائية، الوحيدة

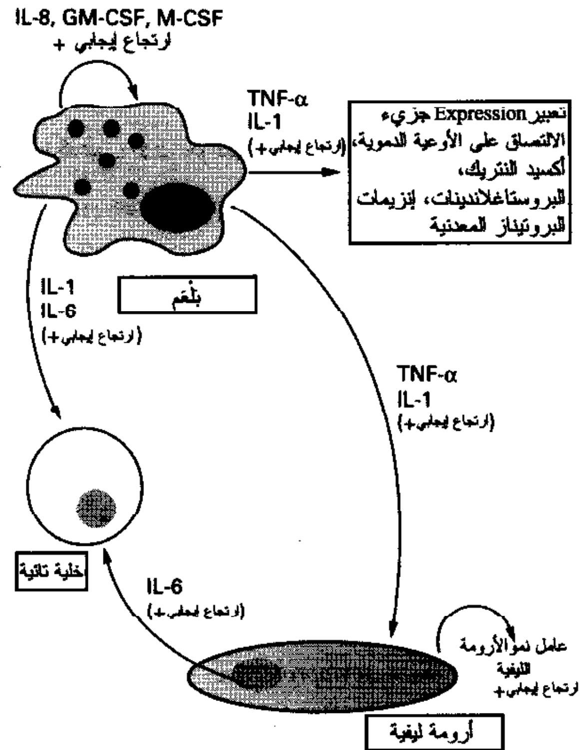
المرض الالتهابـــي المزمن
CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE

تُعَدّ العمليات الإمراضية في كثير من الأمراض *التهاباً مزمناً*؛ تُشاهَد بعض هذه العمليات في (الجدول 1.15)، مجتمعة مع رشائح infiltrates الخلايا الالتهابية السائدة. إن العوامل التـــي تسمح بتطور حالة الالتهاب المزمن، وإن كانت غير معروفة على نحو كامل بعد، لكن يُعتَقَد بأنها تتضمن تأهّباً وراثياً وإستثارةً بيئية، قد يكون فيروساً أو عاملاً معدياً آخر. ويحدث خلل التوازن في الاستجابة الالتهابية في كثير من هذه الشروط بسبب وجود زيادة من طلائع الوسائط الالتهابية وهذا مَلْمَحٌ لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، مرض الرئة الالتهابـــي (التهاب الأسناخ الرئوية المُلَيِّف fibrosing alveolitis)، ومرض المعى الالتهابـــي (داء كرون). ويوضح الشكل 2.15 أنماط الخلايا السائدة وبعض طلائع السيتوكينات الالتهابية الرئيسية. حالَما تتنشَّط البلاعم، فإنها قد تُنَظِّم صعوداً upregulated بوساطة السيتوكينات التـــي تُطلقها (الإنترلوكين 8– IL – ،GM – CSF ،M – CSF)، وتدعى عروة الإفراز الذاتـــي autocrine loop). يُعَدّ TNF–α وIL–1 مُنَظِّمان صعوداً upregulators قويّان لعدة أنماط من الخلايا التـــي تتضمن الأرومات الليفية fibroblasts والخلايا التائيه T cells. وقد يعمل TNF–α باكراً أكثر في التراتب مقارنةً مع السيتوكينات الأخرى وقد بُرهِنَ على أنه هدف هام للمعالجة المضادة للسيتوكين anticytokine في التهاب المفاصل الروماتيزمي وداء كرون Crohn (راجع المعالجة المضادة لعامل النخر الورمي TNF فيما بعد). وقد توجد بعض المقادير الصغيرة من السيتوكينات المضادة للالتهاب (مثل IL – 10 والأنترفيرون غاما interferon–γ)، وإن النتيجة هي الالتهاب لعدم كون النظام system متوازناً.

التهاب المفاصل Arthritis

يُعَدّ *الفُصال العظمي osteoarthritis* (منتشر في المملكة المتحدة بنسبة 23%) *والتهاب المفاصل الروماتيزمي* (1%) أكثر أنماط التهاب المفاصل شيوعاً في المملكة المتحدة. تتضمن الأنماط الأقل شيوعاً *لالتهاب المفاصل الالتهابـــي*: التهاب

المفاصل اليَفعي المجهول السبب idiopathic؛ التهاب المفاصل الفقارية spondylarthritis (التهاب الفقار المقسِّط ankylosing spondylitis، متلازمة رايتير Reiter، التهاب المفاصل الصُداقي، التهاب المفاصل المصحوب بالداء المعوي الالتهابـــي) والتهاب المفاصل التفاعلي reactive المصحوب مع العدوى. تُعَدّ آلام المفاصل (arthralgia) شائعة في أمراض أخرى عديدة، فعلى سبيل المثال أمراض النسيج الضامّ (الذئبة الحمامية المجموعية، وتصلب الجلد scleroderma)، وحالات الغدد الصمّ (نقص نشاط الدرق وفرط نشاط الدرق) والخباثات malignancies، ولكن لا يحدث عادةً التهاب المفصل وتضرره في هذه الأمراض.



الشكل 2.15: الخلايا الرئيسية والسيتوكينات الالتهابية في المرض الالتهابـــي المزمن.

الحالات المصحوبة مع البلورات، أي النقرس gout والنقرس الكاذب pseudogout ستُدرس في هذا الفصل فيما بعد.

للأدوية مكان هام في معالجة أشكال التهاب المفاصل، وتلطيف الأعراض، وتعديل مسار المرض والشفاء في حالة التهاب المفاصل الإنتانـــي. ونورد فيما يلي وصفاً عن هذه الأدوية.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

طَرْز الفعل MODE OF ACTION

على الرغم من الاختلاف البنيوي لأدوية هذا الصنف، فإنها تملك طرزاً شائعاً واحداً من الفعل وهو *إحصار تخليق البروستاغلاندين*. وتملك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتنوعة أفعالاً أخرى يمكن أن تسهم في الفروق بين هذه الأدوية وتتضمن: تثبيط إنـــزيمات الليبوكسيجيناز (ديكلوفيناك diclofenac، إندوميثاسين)؛ إنتاج جذور فوق الأكاسيد superoxide وكَنْس scavenging فوق الأكاسيد؛ وتأثيرات على تكدس العَدِلات والتصاقها، وعلى إنتاج السيتوكين واستقلاب الغضروف cartilage. ومع ذلك، ينعكس فعلها الرئيسي المثبط لتكوين البروستاغلاندين، على مجال من التأثيرات النافعة والضائرة التـــي تُظهرها هذه الأدوية. يمكن تصنيف مضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs وفقاً لنوعيتها على COX كما يلي:

- المركبات *الانتقائية COX-2*، تفوق انتقائيتها في تثبيط COX-2، 5 مرات على الأقل بتثبيطها للأوكسيجيناز الحلقية COX-1. تتضمن المجموعة روفيكوكسيب *rofecoxib*، سيليكوكسب *celecoxib*، ميلوكسيكام *meloxicam*، إيتودولاك *etodolac* ونابوميتون *nabumetone*.
- المركبات *غير الانتقائية على COX-2*، تشمل جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. تثبِّط هذه الأدوية COX-1 بقدر ما تثبط COX-2 أو حتـــى أكثر.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تمتص مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs كلُّها تقريباً من السبيل المعدي المعوي، ولا تميل للخضوع إلى الإزالة

بالمرور الأول (قبل المجموعي)، وترتبط كثيراً مع ألبومين البلازما وتمتلك حجوم توزّع صغيرة وتميل قيم أعمارها النصفية $t^1/_2$ في البلازما لتصنيفها إلى العمر النصفي القصير (1 5 ساعات) أو الطويل (10 – 60 ساعة). لا تعكس الفروق في العمر النصفي بالضرورة تناسباً مع أمد التأثير، لأن تراكيز الدواء الذَروِيَّة peak والغَوْرِيَة trough عند مواقع تأثيرها المقصودة في السائل الزلالي (المفصل) في تجريع dosing حالة الثبات، تكون أقل بكثير من تلك التراكيز في البلازما. تُعَدّ معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أدوية حمضية ضعيفة تتوضع على نحو تفضيلي في النسيج الزلالي للمفاصل الملتهبة (راجع فرضية تقاسم الباهاء pH partition hypothesis، الفصل 7).

الاستعمالات USES

سيُشرح المجال الواسع للاستعمالات المعترف بها فيما بعد، تتوافر بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs "بدون قيد" في المملكة المتحدة (بدون وصفة)، وهذا اعتراف بمستوى مأمونيتها المرتفع.

التسكين Analgesia: تعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فعالةً للألم الخفيف الشدّة إلى المعتدل ويتضمن ألم العضلات الهيكلية، والألم بعد العمليات الجراحية، وآلام المفاصل العظمية والالتهابية؛ تمتلك ميزة بعدم تسبيبها للاعتماد، على النقيض من الأفيونات opioids (ولكن راجع الاعتلال الكلوي بالمسكّنات).

الفعل المضاد للالتهاب Anti-inflammatory: ويستعمل ذلك في جميع أنماط التهاب المفاصل، والحالات العضلية الهيكلية والتهاب التامور pericarditis.

الفعل المضاد للحمى Antipyretic action: يُحصَر تخليق البروستاغلاندين المُحَرَّض بالسيتوكين في الوِطاء، وهكذا تنخفض الحمّى.

الفعل المضاد للصفيحات Antiplatelet function: يُستَطَبّ الأسبرين للمعالجة أو للوقاية من احتشاء عضل القلب، والهجمات الإقفارية ischaemic الحادة والسكتات الصُمِّية embolic strokes.

إطالة الحمل والمَخاض Prolongation of gestation and labour: إن تثبيط تخليق البروستاغلاندين بواسطة الرحم أثناء الولادة باستخدام الإندوميثاسين يُطيل المَخاض labour.

سالكية القناة الشريانية Patency of the ductus arteriosus: لَمّا كانت البروستاغلاندينات تحافظ على هذه السالكية، فإن إعطاء الإندوميثاسين للطفل الوليد، (أي حديث الولادة) ذي القناة السالكة يمكن أن يسبب إغلاقها، مجنباً إياه الربط ligation الجراحي كبديل.

عسر الطمث الأولي Primary dysmenorrhoea: يستعمل حمض الميفاناميك mefanamic acid لإنقاص إنتاج البروستاغلاندينات من الرحم والتـي تسبِّب فرط قلوصية الرحم والألم.

تكتَشَف الآن جوانب إضافية للمنفعة الكامنة في مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، متضمِّنةً الوقاية من خَرَف آلزهايمر Alzheimer's dementia والسرطانة القولونية المستقيمية colorectal carcinoma.

التفاعلات الضائرة ADVERSE RECTIONS

التأثيرات المعدية المعوية Gastrointestinal effects

يُعَد ضرر المخاطية المعدية والمعوية أشيَع أثر ضائر الذي ينجم عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. إن الوظيفة الفيزيولوجية للبروستاغلاندينات المخاطية mucosal هي الحماية الخلوية *cytoprotective*، بتثبيط إفراز الحمض، وتعزيز إفراز المخاط mucus وبتقوية مقاومة العائق المخاطي تجاه عودة انتشار الحمض من جوف المعدة إلى النسج تحت المخاطية حيث يسبب الضرر. ويُزيل تثبيط التخليق البيولوجي للبروستاغلاندين هذه الحماية. ويَحدُث عسر الهضم indigestion، والقلس reflux المعدي المريئي، والتآكلات erosions، والقرحة الهضمية، والنـزوف المعدية المعوية، والانثقاب perforation، وتقرّح الأمعاء الدقيقة والكبيرة.

تقدَّر مضاعفات القرحة الهضمية في المملكة المتحدة بحوالي 12000 في العام والوفيات منها 1200 وجميعها يُعزى إلى

استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs[3]. وتتعلّق السمّية بالنجاعة المضادة للالتهاب. رتّبَ تحليل ميتا لحوالي 12 دراسة وبائية ذات شاهد، مركبات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الشائعة وفقاً لميلها إلى إحداث مضاعفات معدية معوية[4]. وقد تصاحب الآزابروبازون azapropazone، والبيروكسيكام، والكيتوبروفين والاندوميثاسين مع اختطار مرتفع (وكان للآزابروبازون مَيْلٌ لإحداث مثل هذه الآثار الضائرة تفوق 9.2 مرّة الجرعة المنخفضة للإيبوبروفين).

ويبدو أن بيّنة التجربة السريرية عموماً تدعم نظرية أن مثبطات COX-2 الانتقائية فعالة بقدر فعالية المركبات غير الانتقائية على COX-2 ولكن الآثار الضائرة أقل مع الانتقائية؛ فمثلاً يُعَدّ تحمّل الميلوكسيكام meloxicam أفضل من الديكوفيناك أو البيروكسيام[6,5]. وكان الاختطار النسبي للتأثيرات المعدية المعوية الوخيمة (القرحات الهضمية النازفة) بسبب الروفيكوكسيب rofecoxib (انتقائي على COX-2) 0.51 مقارنةً مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التقليدية[7]. ولا تزال الأدوية الانتقائية على COX-2 تتصاحب مع أعراض عسر هضم قوية (عسر الهضم، وحرقة الفؤاد heartburm)، وقد تنتُج هذه التأثيرات عن تثبيط التأثير المحصِّن للـ COX-2 المُعَبَّر expressed عنها بنيوياً في المعدة.

وفي الممارسة، لا يتحمل قلّة من المرضى جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. قد ينتفعون من إعطائها بالمُشاركة CO- administration مع مثبط مضخة البروتون proton pump inhibitor، أو مُحصر مستقبلة – الهيستامين H_2 أو مضاهئ البروستاغلاندين، ميزوبروستول misoprostol. ولمواجهة هذه المشكلة وُجدَت بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بالتوليف مع الميزوبروستول، ومثال ذلك، ديكلوفيناك مع ميزوبروستول (Arthrotec) ونابروكسين مع ميزوبروستول (Napratec). وقد عانى بعض المرضى من ألم البطن والإسهال من مُكَوِّن الميزوبروستول.

وقد يحدث تقرُّح ulccration وتضيق في الأمعاء الدقيقة بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويوجد فقدان خفي للدم، والإسهال وسوء الامتصاص عند بعض المرضى، أي المتلازمة السريرية غير القابلة للتمييز عن داء كرون.

التأثيرات الكلوية Renal effects

ينقُص الجريان الدموي الكلوي بسبب تثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية؛ النتيجة هي احتباس الصوديوم والسائل وإمكانية ارتفاع ضغط الدم الشرياني. قد يحدث فشل كلوي عندما يعتمد الترشيح الكبيبي على فعل البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية، مثال ذلك، عند المسنين، والمصابين بالمرض الكلوي الموجود سابقاً، وتشمع (تليّف) الكبد، وفشل القلب، أو مع المعالجة المدرّة للبول الكافية لإنقاص الحجم داخل الوعائي.

اعتلال الكلية بالمسكنات Analgesic nephropathy

يسبِّب مزيج مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs (أكثر من الأدوية إفرادياً) المأخوذ على نحو متكرر ضرراً كلوياً وخيماً وواضحاً ومتعذِّر العكس غالباً، والتهاب الكلية الخلالي interstital nephritis ونخر الحليمات الكلوي renal papillary necrosis والفشل الكلوي الحاد؛ يبدو أن سبب هذه التأثيرات جزئياً على الأقل هو الإقفار ischaemia بسبب تثبيط تكوين البروستاغلاندينات الموسّعة للأوعية المنتجة موضعياً. وتُعَدّ الحالة أشيَع عند الأشخاص الذين يتناولون جرعات مرتفعة وعلى مدى سنوات كالروماتيزم المزمن الوخيم والمصابين بالإضطراب الشخصي. وفي حين يبدو أن اعتلال الكلية بالمسكنات يتصاحب مع سوء الاستعمال الطويل الأمد لمزيج من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، فإن البيِّنة القوية على أن الفيناسيتين phenacetin

---

[3] Hawkey CJ1996 Scandinavian of Gastroenterology (Suppl)220:124-127, 221:23 –24.

[4] Henry D et al 1996 British Medical Journal 312:1563.

[5] Hawkey CJ et al 1998 British of Rheumatology 37:937.

[6] Dequeker J et al 1998 British Journal of Rheumatology 37:946.

[7] Langman M J et al 1999 Journal of the American Medical Association 282:1929.

كان مسؤولاً على نحو خاص جعلت هذا الدواء مُستبعداً[8].

التأثيرات الجلدية Cutaneous effects

يَحدُث الشَرى، والتهاب الأنف الوخيم والربو عند الأفراد المُستعدين، ومثال ذلك، المصابين بداء السلائل الأنفية nasal polyposis، والمعرَّضين لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وعلى نحو ملحوظ الأسبرين؛ وقد تكتنف الآلية تثبيطاً لتخليق البروستاغلاندينات الموسِّعَة للقصبات، وعلى نحو ملحوظ PGE_2 (راجع التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions، الفصل 8). وتتضمَّن التأثيرات الأخرى على الجلد، التحسس الضوئي Photosensitivity، والحمامى المتعددة الأشكال، والشرى، وتقشُّر الأنسجة المتموّتة البشروية السام toxic epidermal necrolysis.

تتضمَّن *التأثيرات العامة الأخرى*، الركود الصفراوي cholestasis، والسمية الخلوية الكبدية، وقلّة الصفيحات، وقلّة العدلات، وعدم تَنَسُّج الكريات الحمراء، وفقر الدم الانحلالي. وقد تقلّ الإباضة أو تتأجَّل (قابلة للعكس).

وسنقدم وصف التفاعلات الضائرة التي قد تتعلّق بأصناف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الكيميائية الإفرادية لاحقاً.

التآثرات INTERACTIONS

تُقَدِّم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نطاقاً من التآثر، من خلال آليات ديناميكية دوائية وحرائكية مختلفة، مع:

- مثبطات الإنزيم المحوّلة للأنجيوتنسين ACE inhibitors ومُناهضات الأنجيوتنسين II: هناك اختطار الخلل الكلوي وفرط بوتاسيوم الدم.
- مضادات المكروب الكينولونية: قد تحدث الاختلاجات عندما تعطى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بالمشاركة معها.
- العوامل المضادة للتخثر (الوافارين) والمضادة للصفيحات (التيكلوبيدين ticlopidine، والكلوبيدوغريل clopidogrel): إن التصاق الصفيحات المنقوص وضرر السبيل المعدي المعوي بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs يزيد اختطار النزف الهضمي (وعلى نحو ملحوظ مع الأزابروبازون azapropazone). يثبط الفينيل بوتازون وربما الآزابروبازون استقلاب الوافارين مما يزيد تأثيره.
- مضادات السكري Antidiabetics: يثبط الآزابروبازون والفينيل بوتازون استقلاب السُّلفونيل يوريا الخافضة لسكر الدم، ممّا يزيد شدّة التأثير وأمَده.
- مضادات الصرع: يثبط الآزابروبازون والفينيل بوتازون استقلاب الفِنيتوين وفالبروات الصوديوم مما يزيد اختطار سمّيتها.
- مضاد الفطريات: يرفَع الفلوكونازول التركيز البلازمي للسيليكوكسيب celecoxib، وهذا الاختطار يزيد سميته.
- مضادات فرط ضغط الدم: تنقُص فعاليتها بسبب احتباس الصوديوم بوساطة تثبيط تكوين البروستاغلاندين الكلوي.
- مضادات الفيروسات: قد يرفع الريتونافير ritonavir التركيز البلازمي للبيروكسيكام؛ قد تزيد NSAIDs السمية الدموية للزيدَوفودين.
- السيكلوسبورين: يُستثار التأثير السام للكلية بوساطة

---

[8] أثناء جائحة النـزلة الوافدة عام 1918، وَصَفَ طبيب مَصنَع كبير في بلدة سويدية مسحوقاً مضاداً للحمى يحتوي الفيناسيتين phenacetin، والفينازون phenazone (كلاهما NSAIDs) والكافيين. واعتقد الناجون من الوباء أنهم شعروا بزيادة لياقتهم وبعودة نشاطهم أثناء النقاهة عندما أخذوا المسحوق فاستمروا بتعاطيه بعد الشفاء. زادَ الإستهلاك، حتى اعتقدت العديد من العائلات بعدم إمكانية بدء اليوم بدون هذا المسحوق. وغالباً ما كانت تُقَدَّم مضمومات مُغَلَّفَة من هذا المسحوق وعلى نحو جذّاب كهدايا عيد الميلاد. زادَت الوفيات بسبب القصور الكلوي في "بلدة الفيناسيتين"، و لم تزدَدْ في البلدات السويدية المُماثلة، وكانت الزيادة في العقد 1952–61 نحو 3 أضعاف. ولقد قاوم عمال المصنع استقصاء هذا الشأن لدرجة حصول إحراق مُنَظَّم لورق الاستبيان questionnaire حول تناول المسحوق. وقد اكتُشِفَ بالفعل أن معظم الذين استعملوا المساحيق، لم يستعملوها بسبب الألم، ولكن للمحافظة على سرعة العمل، بسبب "العادة habit"، أو لإزالة التعب fatigo (ربما يرجع هذا التأثير إلى الكافيين). إن زيادة معدل الوفيات جعلت المستهلكين يدركون على نحو فعلي أهمية الموضوع، ويُحبِّذ إنجاز شيء كهذا نحو تدخين التبغ أو شرب الكحول (Grimlund K1964 Acta Medica Scandinavica 174: suppl. 405).

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

- الأدوية السامة للخلايا cytotoxics: يُنقِص الإطراح النبيبـــي الكلوي للميثوتريكسات بالتنافس مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مع اختطار سمية الميثوتريكسات (يجنّب إعطاء جرعة منخفضة من الميثوتريكسات أسبوعياً من هذا الخطر).
- مدرات البول: تسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs احتباس الصوديوم وتُنقِص النجاعة المدرة للبول والمضادة لفرط ضغط الدم؛ واختطار فرط بوتاسيوم الدم مع مدرات البول المُستَبْقِيَة للبوتاسيوم؛ زيادة اختطار السمية الكلوية (مع الإندوميثاسين، والكيتوريلاك).
- الليثيوم: تؤجّل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs إطراح الليثيوم من الكلية وقد تسبب الانسمام بالليثيوم.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إفرادياً Individual NSAIDs

تُظهِر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتاحة حالياً نوعاً من البِنـــى الجزيئية وتُصنَّف عادةً بحسب تصنيفها الكيميائي. على كل حال فإن التجارب السريرية في التهاب المفاصل الروماتيزمي والفصال العظمي osteorthritis قلّما تجدُ فروقاً ملموسة في الاستجابة للجرعات الوسطية من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مهما كانت بنيتها، وهذا يَعْكِس بدون شك طَرْز عملها الشائع. يستجيب نحو 60% من المرضى إلى أي مركب من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويستجيب كثير ممن تبقّى إلى دواء من مجموعة أخرى. مع ذلك، يستخدم التصنيف البنيوي (الكيميائي) هنا لأنه يقدِّم إطاراً منطقياً؛ أكثر من ذلك، تميل الشاكلات profiles السمية النوعية أيضاً إلى علاقتها بالمجموعة الكيميائية (انظر ما سيأتـــي). توجد مُعْطَيات مُلخَّصَة حول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المرخصة في المملكة المتحدة في (الجدوَل 2.15).

الآثار الضائرة ADVERSE EFFECTS

ثمة بيان عام حول تأثيرات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs غير المرغوبة في الفصل 15. إضافةً لذلك، يظهر أدناه التفاعلات الضائرة التـــي تبدو ضمن أصناف كيميائية معيَّنة، مع التعليقات على بعض الأدوية إفرادياً.

الباراسيتامول Paracetamol راجع ما سيأتـــي.

حموض الساليسيليك Salicylic acids راجع الأسبرين، لاحقاً.

حموض الأسيتيك Acetic acids. قد يسبب *الاندوميثاسين* احتباساً دائماً للملح والسائل. ويُعَد الصداع شائعاً، وغالباً ما يشابه الشقيقة migraine، ويُعزى إلى الوذمة المخيّة؛ يمكن الحدّ منه بالبدء بجرعة منخفضة وزيادتها تدريجياً. يحدث القيء، والدوخة، والرنَح ataxia. تحدث تفاعلات أرجية وهناك تفاعلية متصالبة crossreactivity مع الأسبرين. قد يستثير الاندوميثاسين المرض الكلوي الموجود سابقاً. ويُفَضَّل تجنُّب أدوية هذه المجموعة عندما يوجد مرض معدي معوي، أو كلوي أو مرض في الجهاز العصبـــي المركزي أو عند وجود عدوى. وعلى نحو غير اعتيادي، قد تكون الآثار الضائرة على الكلية للسولنيداك *sulindac* أقل حدوثاً من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، إذ لا يبدو المستقلب الفعال (السلفيد sulphide) للسولينداك متبطاً لتخليق البروستاغلاندين الكلوي.

حمض الفيناميك Fenamic acid. إن الآثار الضائرة الرئيسية *لحمض الميفيناميك mefenamic acid* هي الإسهال، وعدم ارتياح أعلى البطن، والقرحة الهضمية وفقر الدم الانحلالي. قد يُطَوِّر المرضى المسنون المتناولون لحمض الميفيناميك فشلاً كلوياً غير قليل البول nonoliguric ولاسيما عندما يصابون بالجُفاف dehydrated، مثلاً عند الإسهال؛ ينبغي تجنب الدواء أو استخدامه بحذر عند المسنين.

الجدول 2.15: الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية المرخَّصة في المملكة المتحدة.

الصنف الكيميائي	الاسم الجنيس	المركب	العمر النصفي	جرعة البالغ العادية
بارا-أمينوفينول	باراسيتامول	أسيتأمينوفين acetaminophen	2 ساعة	1 غرام أربع مرات يومياً
حموض الساليسيليك	أسبرين	حمض أستيل الساليسيليك	15 دقيقة	300-900 ملّي غرام. كمية كافية في اليوم أقصاها 4 غرام يومياً.
	ديفلوزينال diflusinal	ساليسيلات	7- 15 ساعة	500-1000 ملي غرام يومياً بجرعة أو جرعتين
	بينوريلات benorilate	إسترالساليسيلات - باراسيتامول		1.5 غرام كمية كافية في اليوم
حموض الأسيتيك	إندوميتاسين	إندول	4 ساعات	بدئياً 50 - 70 ملي غرام يومياً على 1 أو 2 جرعة، أعظمياً 200 ملي غرام يومياً.
	أسيميتاسين acemetacin	إندول	3 ساعات	60 ملي غرام مرتان يومياً أو ثلاث مرات
	سولينداك sulindac	إندين indene	8 ساعات	200 ملي غرام مرتان يومياً
	ديكلوفيناك الصوديوم	حمض الفينيل أسيتيك	2 ساعة	75-150 ملي غرام يومياً على جرعتين مقسمتين.
	إيتودولاك etodolac	بيرانوكاربوكسيت pyranocarboxate	7 ساعات	600 ملي غرام جرعة مفرطة
	كيتورولاك	كيتورولاك ترومتيرول kctorolac tromctcrol	5 ساعات	
حمض الفيناميك fenamic acid	حمض الميفاناميك mefanamic acid	فينامات fenamate	3 ساعات	500 ملي غرام ثلاث مرات في اليوم.
حموض البروبيونيك propionic acids	إيبوبروفين ibuprofen	حمض البروبيونيك	2 ساعة	1.6 - 2.4 غرام يومياً بعدة جرعات.
	فينبوفين fenbufen	حمض البروبيونيك	10 ساعات	300 ملي غرام صباحاً و600 ملي غرام ليلاً، أو 450 ملي غرام مرتين يومياً.
	فينوبروفين fenoprofen	حمض البروبيونيك	3 ساعات	300-600 ملي غرام ثلاث مرات في اليوم أو كمية كافية أقصاها 3 غرام يومياً.
	فلوربيبروفين flurbiprofen	حمض البروبيونيك	4 ساعات	150 - 200 ملي غرام يومياً على جرعات مجزّأة، أقصاها 300 ملي غرام يومياً.
	كيتوبروفين ketoprofen	حمض البروبيونيك	1 ساعة	100-200 ملي غرام على 2-4 جرعات مجزّأة.
	نابروكسين naproxen	حمض البروبيونيك	14 ساعة	250-500 ملي غرام مرتين يومياً.
	حمض التيابروفينيك tiaprofenic acid	حمض البروبيونيك	2 ساعة	600 ملي غرام مجزأة على 2-3 جرعات.

الجدول 2.15: (يتبع)

الصنف الكيميائي	الاسم الجنيس	المركب	العمر النصفي	جرعة البالغ العادية
حموض الإنوليك Enolic acids	بيروكسيكام piroxicam	أوكسيكام oxicam	45 ساعة	20 ملي غرام مرة يومياً
	ميلوكسيكام meloxicam	أوكسيكام	20 ساعة	7.5–15 ملي غرام مرة يومياً.
	تينوكسيكام tenoxicam	أوكسيكام	72 ساعة	20 ملي غرام مرة في اليوم
	آزابروبازون azaprapazone	بنـــزوتريازون benzotriazone	18 ساعة	1.2 غرام يومياً مجزأة على جرعتين أو 4 جرعات.
	فينيل بوتازون	بيرازون pyrazone	72 ساعة	
الأدوية غير الحمضية	نابوميتون nabumetone	نافثيل ألكانون napthylalkanon	22 ساعة	1 غرام ليلاً، إضافة إلى 500 ملي غرام – 1 غرام مرة يومياً، عند الضرورة.
	سيليكوكسيب celecoxib	كوكسيب coxib	10 ساعات	200–400 ملي غرام يومياً في جرعات مجزّأة.
	أسيكلوفيناك aceclofenac	حمض فينيل أسيتوكسي أسيتيك phenylacetoxyacetic acid	4 ساعات	100 ملي غرام مرتين في اليوم
	روفيكوكسيب rofecoxib	كوكسيب coxib	17 ساعة	12.5 – 25 ملي غرام/فم

حموض البروبيونيك Propionic acids. إن الميزة الرئيسية لأدوية هذه المجموعة هي انخفاض وقوع الآثار الضائرة ولاسيّما في السبيل المعدي المعوي، ولاسيّما مع الإيبوبروفين في جرعته المنخفضة. وما عدا ذلك، فقد يحدث عدم ارتياح شرسوفي epigastric، وتفعيل القرحة الهضمية والنــزف. تتضمَّن التأثيرات الأخرى آلام الرأس headaches، والدوخة، والحمّى والطفح rashes.

حموض الإنوليك Enolic acids. لاحظ العمر النصفي الطويل لكل دواء من هذه المجموعة عموماً، ومن ثم، الزمن المتوقّع للوصول إلى حالة الثبات (5 × العمر النصفي). إن الآثار الضائرة هي تلك المتوقّعة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عموماً، وتبدو الشكاوى المعدية المعوية وفي الجهاز العصبـــي المركزي هي الأشيَع وتُعَد التفاعلات السامة كثيرة مع *الآزابروبازون azapropazone* الذي ينبغي استخدامه فقط في التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب الفقار المُقَسِّط والنقرس الحاد عندما تفشل الأدوية الأخرى. ويُعَدّ *الفينيل بوتازون* ساماً نسبياً أيضاً (معدياً معوياً، وكبدياً، وكلوياً، وعلى نقي العظم)؛ ونادراً ما يُستطَبّ باستثناء التهاب الفقار المُقَسِّط تحت الاشراف التخصصي.

الأدوية اللاحمضية Nonacidic drugs. تترابط مجموعة الكوكسيب COXIBs مع آثار ضائرة معدية معوية أقلّ، ولكن الشاكلة profile العامة لباقي الآثار الضائرة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs هي ذاتها. وتُعَدّ إحتمالية ترابُط مجموعة COXIBs مع زيادة إختطار الأحداث القلبية الوعائية الخُثارية موضوعاً لدراسات التيقُّظ الدوائي pharmacovigilance. ستقدم المعطيات المكثّفة أكثر حول الباراسيتامول والأسبرين فيما بعد، بسبب الأهمية والاستعمال الواسع لهذه الأدوية.

الباراسيتامول (أسيتأمينوفين) (بانادول)
PARACETMOL (ACETAMINOPHEN) (PANADOL)

يمكن بيع هذا المُسَكّن المنـــزلي والمضاد للحمى للبالغين والأطفال بدون وصفة في المملكة المتحدة. وهو المستقلب الرئيسي للفيناسيتين المُستبعَد الآن (راجع الفصل 15). وتُعَدّ نجاعته المسكّنة معادلة للأسبرين ولكن لجُرعاته العلاجية تأثيـــرات مضادة للالتهاب ضعيفة (وكثيراً ما لا يُصنَّف كأحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأنّ الباراســـيتامول يثبط تخليق البروســـتاغلاندين في الدماغ وفي

الباراسيتامول يثبط تخليق البروستاغلاندين في الدماغ وفي المحيط ولكن بصعوبة؛ لا يؤثر على وظيفة الصفيحات. يُعَدّ الباراسيتامول فعّالاً في الألم الخفيف والمعتدل كالصداع وألم عسر الطمث وهو مفيد أيضاً عند المرضى الذين ينبغي أن يتجنبوا الأسبرين بسبب عدم التحمّل المعدي، والميل إلى النـزف أو الأرجية، أو لأن عمرهم دون الثانية عشر < 12 عاماً.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمتَصّ الباراسيتامول جيّداً (العمر النصفي 2 ساعة) من السبيل الهضمي وتُزال فعاليته في الكبد على نحو رئيسي بالاقتران على شكل غلوكورونيد وسلفات. وتتشكّل أيضاً مُستَقلَبات أصغرية للباراسيتامول أحدها ناتج أكسدة، وهو N- أسيتيل - بارا - بنـزوكينون إيمين N-acetyl-P-benzoquinoneimine (NABQI)، الذي يُعَدّ متفاعلاً كيميائياً شديداً. تصبح هذه المادة عديمة الأذى على نحو طبيعي بالاقتران مع الغلوتاثيون glutathione. ولكن إمداد الغلوتاثيون الكبدي محدود وعندما يكون مقدار NABQI المتكوِّن أكبر من الغلوتاثيون المتاح، فإن زيادة المستقلَب تؤكسد مجموعات الثيول (SH-) للإنـزيمات الهامة، مما يُسبِّب موت الخلية. وهذا يشرَح السبب في أن الدواء المأمون طبيعياً يمكن أن يسبب نخراً كبدياً وكلوياً في فرط الجرعة overdose (تحتوي الكليتان أيضاً الإنـزيمات المؤكسدة للدواء).

الجرعة Dose. الجرعة الفموية هي 0.5 إلى 1 غرام كل 4 - 6 ساعات، وأما الجرعة القصوى فهي 4 غرام يومياً.

الآثار الضائرة Adverse effects. يمكن تحمل الباراسيتامول جيداً في المعدة عادةً بسبب كون تثبيط تخليق البروستاغلاندين ضعيفاً محيطياً؛ وكثيراً ما تَحدُث تفاعلات أرجية وطَفَح جلدي. وقد يؤهب الاستخدام اليومي الطويل الأمد وبجرعة عالية لحدوث مرض كلوي مزمن.

فرط الجرعة الحاد Acute overdose. يمكن أن يحدث ضَرَرٌ خلوي كبدي وخيم ونَخر نبيبـي كلوي بسبب تناول 150 ميلي غرام/كيلو غرام (حوالي 10 أو 20 قرص) بجرعة واحدة، وهي حوالي ضعفان ونصف من الجرعة السريرية اليومية القصوى الموصى بها. وإن المرضى ذوي الاختطار الخاص هم:

- الذين تُحَرَّض إنـزيماتهم بسبب الأدوية أو الكحول بحيث تُكَوِّن النُظُم الكبدية والكلوية مركب NABQI أكثر.
- الذين تسوء تغذيتهم (معاقرة الكحول المزمنة، اضطراب الأكل، عدوى HIV) إلى مدى استنفاذ النُظُم الكبدية والكلوية من الغلوتاثيون الذي يقترن مع NABQI (راجع ما سبق).

تُفَضَّل النسبة الطبيعية الدولية INR (لزمن البروترومبين) على البيليروبين وإنـزيمات الكبد كراصد لضرَر الكبد، ومن الأفضل تقييم الخلل الكلوي من خلال كرياتينين البلازما مقارنةً مع اليوريا urea (التـي تُستَقلَب بالكبد). لا تظهر العلامات السريرية (اليرقان، وألم البطن، والإيلام الكبدي) قبل مضي 24 - 48 ساعة على فرط الجرعة overdose وعندما يحدث فشل الكبد فإنه يحدث بين الأيام 2 و7 بعد فرط الجرعة. ولابدَّ من تَذَكُّر هذا التأجيل بسبب إمكانية إنقاذ حياة المتسممين بالفعل الإستباقي الفعال فقط (راجع ما سيأتـي). يُعَدّ التركيز البلازمي للباراسيتامول ذا قيمة تكهنية؛ فعندما يقع فوق المخطط نِصف اللوغارتمي الذي يصل النقاط بين 200 ميلي غرام/لتر (1.32 ملي مول/لتر) عند 4 ساعات بعد الابتلاع ingestion إلى 50 ميلي غرام/لتر (0.33 ملي مول/لتر) عند 12 ساعة، فإن الضرر الكبدي الخطير يكون ممكناً. يتعرض المرضى المُحَرَّضة إنـزيماتهم أو السيئي التغذية (راجع ما سيأتـي) للاختطار عند 50% من هذه التراكيز البلازمية (ولا يعوّل على التراكيز البلازمية المُقاسة قبل 4 ساعات بسبب عدم اكتمال الامتصاص).

تستعمل المبادئ العامة لتحديد امتصاص الدواء (الفصل 9) عندما يُشاهَد المريض في خلال 4 ساعات. ويُعَدّ الفحم المُنَشَّط فعالاً فموياً، ولكن يجب أن يراعي قرار استعماله قدرته على رَبط الدرياق antidote الفموي (ميثيونين methionine). وتُوَجَّه المعالجة النوعية إلى إعاضة مخزون غلوتاثيون الكبد الذي يتوَلَّف مع مقدار من المستقلَب السام

المتوافر للأذى ويُنهيه. لا يمكن استعمال الغلوتاثيون نفسه لأنه ينفذ إلى الخلايا على نحو ضعيف، ولكن N-أستيل سيستئين (Parvlex) N-acetylcyteine (NAC) والميثيونين فعّالان لكونهما طلائع لتخليق الغلوتاثيون. ويُعَدّ NAC أكثر فعالية لأن تحوّله إلى غلوتاثيون يتطلّب إنـــزيمات أقلّ؛ ويُعطى أيضاً بالتسريب الوريدي، وهذه ميزة إذا كان المريض يتقيّأ. ويمكن استعمال الميثيونين methionine وحده لبدء المعالجة عندما لا تتوفر تسهيلات تسريب NAC عاجلاً.

إن تأسيس مثل هذه المعالجة الباكرة هو الأفضل وينبغي البدء بها عندما:

- يكون تقدير ما تناوله المريض أكثر من 150 ميلي غرام/كيلو غرام، وبدون انتظار قياس التركيز البلازمي.
- عندما يشير التركيز البلازمي إلى أرجحية الضرر الكبدي (راجع ما سبق).
- وجود أي ارتياب حول المقدار المأخوذ أو توقيته.

يُعطى NAC بالوريد 150 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (200 مل) على مدى 15 دقيقة؛ ومن ثَمَّ 50 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (500 مل) على مدى 4 ساعات؛ ومن ثم 100 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (1000 مل) على مدى 16 ساعة، ويصل إلى حوالي 300 ميلي غرام/كيلو غرام تقريباً في خلال 20 ساعة. وفي حين أنه أكثر فعالية عندما يعطى في خلال 8 ساعات من فرط الجرعة overdose، تُظهر البيّنة أن المعالجة المستمرة حتـــى 72 ساعة توفّر المنفعة أيضاً.

ينبغي قياس INR وكرياتينين المصل يومياً. وعندما يتعدى INR الرقم 2 يوجد اختطار من العدوى والنـــزف المعدي، وينبغي إعطاء مضاد مكروبات مع سوكرالفات sucralfate أو ضادة لُمستَقْبِلَة الهيستامين H_2 وقائياً. ينبغي إماهة المريض hydrated وموازنة سوائله جيداً؛ إن هبوط النتاج البولي، الذي يشير إلى النَخْر الأنبوبـــي الكلوي الحاد، يشير إلى ضرورة تحسين الجريان البولي (راجع الفصل 23).

سُوِّقَ توليف *الباراسيتامول – ميثيونين* (co-methiamol, Pameton)، حيث يُؤكد محتوى الميثيونين على المحافظة على تراكيز الغلوتاثيون الكبدي عند استخدام الدواء في الجرعة العلاجية (وفرط الجرعة). ولكن مشكلة التأكيد على هذا الاستعمال على الناس الذين قد ينتفعون من مثل هذه الوقاية لم تُحَلّ بعد، لأن الباراسيتامول يُباع مباشرةً للعموم وإن المستحضر المسجَّل الملكية المذكور أغلى بكثير من الباراسيتامول الشائع. والمسألة الأبسط، أنه يبدو أن إنقاص حجم العبوة pack-size التـــي يُباع فيها الباراسيتامول للعموم، يُنقِص من استعمال الباراسيتامول كوسيلة للإضرار المتعمّد بالنفس[9].

الأسبرين (حمض أستيل الساليسيليك)

ASPIRIN (ACETTYLSALICYLICACID)

أُدخِل الأسبرين (حمض أستيل الساليسيليك عام 1899؛ وهو أشيَع شكل تُؤخَذ به الساليسيلات. يحتوي لحاء شجرة الصفاف (*Salix*) مادة ساليسين salicin الذي يُشتَق منها حمض الساليسيليك؛ استُخدم للحميَّات في القرن الثامن عشر كبديل رخيص الثمن لِلحاء الكينا (كينين) المستورَد.

طرز الفعل Made of action. يُعَدّ حمض أستيل الساليسيلك فريداً بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأنه يثبط COX على نحو متعذّر العكس irreverdibly بأسْيَلَة acylating المقر الفعال للإنـــزيم، مما يمنع تكوين منتجات تتضمَّن الثرومبوكسان، والبروستاسيكلين والبروستاغلاندينات الأخرى، إلى أن تتخلّق زيادة من COX. يُماه حمض أستيل الساليسيليك سريعاً إلى حمض الساليسيليك في البلازما. ولحمض الساليسيلك فعل مضاد للالتهاب أيضاً، ولكنه يُظهِر تأثيرات إضافية هامة على التنفس، والاستقلاب المتوسِّط وتوازن الحمض – الأساس، ويُعَدّ مُهَيِّجاً irritant قوياً للمعدة.

إن الأفعال المضادة للالتهاب، والمضادة للحمى والمسكنة للأسبرين هي أفعال تمتلكها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عامةً (راجع ما سبق). وإن الأفعال

[9] Hawton Ket al 2001 British Medical Journal 322:1203.

الإضافية التالية وثيقة الصلة بالأسبرين:

- يعود التأثير المضاد للصفيحات إلى إزالة فعالية COX الدائمة في الصفيحات، مما يمنع تخليق الثرومبوكسان. ولَما كانت الصفيحات غير مُنوّاة فلا يمكنها تجديد الإنـزيم مثل الخلايا المنوّاة، ويعتمد استئناف إنتاج الثرومبوكسان على دخول صفيحات جديدة إلى الدوران (إن مدى عمر الصفيحة 8 أيام). ولذا يمكن إنجاز تأثير مستمر مضاد للصفيحات بجرعات منخفضة.
- يُعَدّ تنبيه التنفس مُميِّزاً للتسمم بالأسبرين ويَحْدُث تنبيه مركز التنفس على نحو مباشر وغير مباشر بالإنتاج الزائد لثانـي أوكسيد الكربون $-CO_2-$ (راجع ما سيأتـي).
- تُعَدّ التأثيرات الاستقلابية التـي تتضمن زيادة استهلاك O_2 وإنتاج CO_2 وثيقة الصلة بتناول الأسبرين بجرعة مفرطة.
- يُنقص الأسبرين في جرعته المرتفعة إعادة الامتصاص الأنبوبية لليورات urates (تُنقَل المادتان بالآلية نفسها)، ولكن تُفَضَّل العلاجات الأخرى من أجل فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ينبغي بالواقع *تجنب الأسبرين في النقرس gout* لأن الجرعات الصغيرة (< 2 غرام /يوم) تثبط *إفراز* اليورات، وتسبب احتباس اليورات، وبالموازنة فإن تأثيراته على إزالة اليورات ضائرة .

الحرائك الدوائية pharmacokinetics. يمتص الأسبرين (العمر النصفي 15 دقيقة) جيداً من المعدة والسبيل المعوي العلوي. تزيل الحَلْمَهة مجموعة الأسِتيل، وتُزال فعالية الساليسيلات الناتجة بالاقتران مع الغليسين glycine. ويجري هذا التفاعل بالجرعات العلاجية المنخفضة بحرائك الرتبة الأولى بالعمر النصفي الذي يبلغ حوالي 4 ساعات، ولكن تصبح العملية متشبَّعَة saturated على نحو مترقٍ مع الجرعات العلاجية الأعلى وفرط الجرعة، أي تصبح الحرائك من الرتبة صفر، ويوجد معظم الدواء في الجسم على شكل ساليسيلات. فالمشكلة مع فرط الجرعة هي إزالة الساليسيلات.

يمكن المحافظة على تركيز بلازمي ثابت على نحو معقول بإعطاء الأسبرين فموياً كل 6 ساعات، ولكن يوجد اختطار تراكم مقادير سامة عندما تعطى الجرعة المرتفعة على نحو متكرر، ويُعَدّ الطنين tinnitus علامةً تحذيريةً مفيدة.

إن الساليسيلات عبارة عن أنيون anion عضوي، وبالإضافةَ لخضوعها للترشيح الكبيبـي، فإنها تُفرَز بالأنبوب الكلوي الدانـي (أنظر اليورات أيضاً، الفصل نفسه).

الجرعات Doses. يستعمل 75 - 150 ميلي غرام /يوم للوقاية من الانسداد الوعائي الخثاري thrombotic؛ و300 ميلي غرام كمعالجة عاجلة لاحتشاء عضل القلب؛ و300 - 900 ميلي غرام كل 4- 6 ساعات للتسكين.

الآثار الضائرة Adverse effects. التأثيرات المعدية هي التأثيرات العامة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. أما التأثيرات الخصوصية المصاحبة للأسبرين فهي:

- يتجلّى التسمم *بالساليسيلات salicylism* (أعراض الجرعة المرتفعة جداً) بالطنين وصعوبة السمع، والدوخة، والصداع والتخليط confusion.
- *الأرجية Allergy* يُعَد الأسبرين سبباً شائعاً للأعراض والعلامات الأرجية أو الأرجية الكاذبة pseudoallergic. يُظهر المرضى التهاب الأنف الوخيم، والشرى، والوذمة الوعائية angioedema، والربو والصدمة. وإن من يعانون سابقاً من شرى معاوِد، وسلائل polyps أنفية أو ربو يُعَدّون أكثر حساسيةً.
- *متلازمة راي Reye's syndrome* تربط البيّنة الوبائية استخدام الأسبرين مع تطوّر متلازمة راي النادرة (اعتلال الدماغ، وإصابة الكبد) عند الأطفال الشافين من العداوى الفيروسية الحموية febrile (التنفسية، الحُمّاق varicella). وبالتسليم بهذا، ينبغي عدم إعطاء الأسبرين للأطفال دون 12 عاماً ما لم يكن داعي الاستعمال نوعياً، مثل التهاب المفاصل اليَفعي، وينبغي تجنبه عند هؤلاء حتـى 15 عاماً ضمناً (يفضل البارسيتامول). وينبغي تثقيف الأبوين بعدم استخدام الأسبرين بمبادرة منهم كما هو سائد، وبدون وصفة.

فرط الجرعة Overdose. يُحدث فرط الجرعة المعتدل (الساليسيلات البلازمية 500- 750 ميلي غرام/لتر) الغثيان، والقيء، وعدم الارتياح الشرسوفي epigastric، والطنين،

والصمم deafness، والتعرّق، والسخونة pyrexia، والتململ restlessness، وتسرع النَفَس tachypnoea ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يُسبب فرط الجرعة الكبير (الساليسيلات البلازمي > 750 ميلي غرام/لتر) الوذمة الرئوية، والاختلاجات، والسُبات، مع التجفاف الوخيم، وفرط الكيتون ketosis. ولا يُعَدّ النـــزف اعتيادياً، على الرغم من تأثير الأسبرين المضاد للصفيحات.

تُعَدّ التبدلات الاستقلابية هامة؛ كُلّما ارتفع التركيز البلازمي للساليسيلات يحدث ما يلي:

- *يتطوّر القلاء alkalosis التنفسي* مباشرةً، بسبب تنبيه مركز التنفس، وعلى نحو غير مباشر بإنتاج CO_2 الزائد (من استهلاك O_2 الزائد محيطياً بسبب عدم اقتران الفَسْفَتة الأكسدية).
- *ترتفع باهاء pH الدم* كذلك، وتُعَوَّض بفقدان الكلية للبيكربونات الذي يترافق بالضرورة بأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والماء؛ فينتج التجفاف ونقص بوتاسيوم الدم. وإن نقصان بيكربونات البلازما يحرم الجسم من أحد أنظمته الدارئة buffering فيصبح عرضةً للحماض acidosis الاستقلابـــي على نحو خاص.
- ينجم *الحماض الاستقلابـــي metabolic acidosis* نتيجةً لعوامل عِدّة تتضمن تراكم حموض اللاكتيك والبيروفيك بسبب التداخل السمّي مع إنزيمات دورة حمض السيتريك، وتنبيه استقلاب الشحم مُسَبِّباً زيادة إنتاج الأجسام الكيتونية. وقد يسبب الخمود التنفسي السمّي الآجل احتباس CO_2.

عادةً ما يُطَوِّر البالغون الذين يستعملون كمية ضخمة مفردة قلاءً تنفسياً. ويوحي الحماض الاستقلابـــي بوجود تسمم وخيم. وغالباً ما تُشاهَد الصورة المختلطَة سريرياً. ويكون الحماض الاستقلابـــي الوخيم أكثر حدوثاً عند الأطفال دون 4 أعوام مقارنةً مع القلاء التنفسي، ولاسيما عند ابتلاع الدواء على مدى ساعات كثيرة (إذ ينخدعون بحلاوة الطعم).

المعالجة Treatment. لابدَّ من إجراء سلسلة قياسات للساليسيلات البلازمية لرصد مسار فرط الجرعة، من أجل إمكانية ارتفاع التركيز على مدى الساعات الأولى من الابتلاع ingestion. يُطَبَّق التدبير العام للقياسات الموصوف في الفصل 9، ولكن ما يرد أدناه له صلة وثيقة بفرط جرعة الساليسيلات.

- *الفحم المنشَّط* 50 غرام بالفم، يمْتزّ الساليسيلات ويمنع امتصاصها من السبيل الهضمي؛ لم يَعُد يوصى كثيراً بغسل المعدة أو استخدام المُقَيِّء.
- *تصحيح التجفاف Correction of dehydration* غالباً ما يُعطى الدكستروز 5% وريدياً مع إضافة البوتاسيوم.
- *اضطراب الحمض – الأساس*. لا يحتاج القُلاء alkalosis أو خليط القُلاء/الحماض إلى معالجة نوعية. يُعالج الحماض الاستقلابـــي ببيكربونات الصوديوم، التـــي تُقلوِن البول فتسرِّع إزالة الساليسيلات في البول (راجع الفصل 7).
- قد يكون *الديال الدموي haemodialysis* ضرورياً، إما عندما ينشأ الفشل الكلوي أو عندما يتعدى تركيز الساليسيلات البلازمي 900 ميلي غرام/لتر.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية
TOPICAL NSAIDS

ثمة العديد من المستحضرات الموضعية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية، وعلى سبيل المثال الإيبوبروفين (Ibugel)، والديكلوفيناك (Voltarol emulgel)، والبيروكسيام (Feldenegal) والكيتوبروفين (Oruvailygel). والغرض هو التأثير بتراكيز علاجية موضعية بدون التأثيرات المجموعية systemic (غير المرغوبة). ولا ينبغي استعمال هذه المستحضرات على الجلد المُمَزَّق أو الملتهب، أو على الأغشية المخاطية، وقد تسبب تحسُّساً ضوئياً وتفاعلات جلدية موضعية. ومع أن الامتصاص المجموعي أقل من حالة المستحضرات الفموية، فثمة تقارير عن سمّية معدية معوية وكلوية مصاحبة مع استخدامها. وتتاح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أيضاً على شكل تحاميل، ويفضلها بعض المرضى. وقد تحدث كلٌّ من التأثيرات الجانبية الموضعية والمجموعية.

المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل

Drug treatment of arthritis

يُعَدّ تفريج ألم المفصل، والتورُّم والتَيَبُّس أولويةً بالنسبة للمرضى. وبالإضافة لتوفير تفريج الأعراض، يجب على الطبيب تجنب التأثيرات الطويلة الأمد لالتهاب المفصل غير المعالَج بدرجة كافية، التـــي تؤدي إلى فشل المفصل المتطلّب لجراحة تقويم عظام orthopaedic متعددة. لا يوجد شفاء من التهاب المفاصل (ما عدا التهاب المفصل الأنتانـــي)، وكثيراً ما تكون الأدوية المتاحة غير مُتَحَمَّلَة. ويلتفت العديد من المرضى بالتهاب المفاصل إلى المعالجات المُتَمِّمة complementary التـــي قد تتآثر مع الأدوية التقليدية. وعادةً ما تتطلّب المعالجة الناجحة لالتهاب المفاصل أسلوباً متعدد الاختصاصات multidisciplinary مع معالجة فيزيائية، ومعالجة مهنية occupational وملائمتها مع دور المريض، وجميعها هامة.

المعالجة الأعراضية

SYMPTOMATIC TREATMENT

تتيح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفريجاً أعراضياً كبيراً وتحسّن المشعرات السريرية لفعالية المرض مثل تورُّم المفصل، ولكنها لا تُحسّن نتيجته، أي تخريب المفصل. إن الاستراتيجية الحالية لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي هي البدء بالمعالجة بالأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض (DMARDs) النوعية في المرحلة الباكرة، حيث أظهرت هذه العوامل أنها تنقص تضرُّر المفصل (الشكل 3.15). ويستمر كثير من المصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs حتـــى عندما يُنجزون DMARDs. ويستخدم المصابون بالفُصال العظمي osteoarthritis مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بكثافة.

المعالجة المعدّلة للمرض

DISEASE-MODIFING TREATMENT

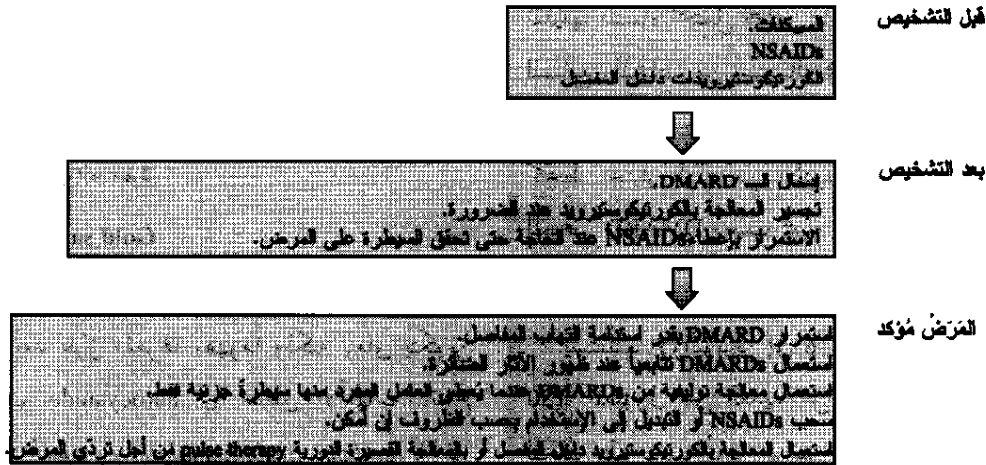
إن الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض (DMARDs) هي عموماً مُعَدّلات مناعية يعتقَد أنها ترمِّم بيئة مناعية طبيعية ضمن الغشاء الزليلي synovium للمفصل. وتستخدم DMARDs على نحو رئيسي لالتهاب المفاصل الروماتيزمي وفي المرض المفصلي المحيطي المتصاحب مع اعتلال الفقار spondyloarthropathy.

أما المنافع فهي إنقاص ألم المفصل وتورّمه وتيبسه، وإنقاص تضرّره على المدى الطويل. وإن الآلية الرئيسية الهامة في إنجاز هذه النتائج غير مفهومة على نحو مؤكّد لأيٍ من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs، على الرغم من معرفة بعض أفعالها يُعَد الميثوتريكسات methetrexate والسلفاسالازين مثلاً أدويةً مضادة للفولات على نحو أوّلي، في حين يؤثر السيكلوسبورين على وظيفة الخلية التائية T-cell.

تختلف الأدوية بسرعة بدء فعلها، التـــي تستغرق من أسابيع حتـــى شهور على نحو عام. وإلى حين بدء عملها وحتـــى بعد ذلك غالباً، يحتاج معظم المرضى لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وقد يتطلبون معالجة مجسِّرَة bridging therapy بالكورتيكوستيرويد (بالفم p.o.، أو بالعضل i.m.، أو بالوريد i.m. أو بالمفصل). ومثل جميع تأثيرات الجهاز المناعي، يُطلَب الرصد المنتظم لضمان السحب المفاجئ والمعالجة الداعمة إذا نشأ تثبيط النقي مثلاً. ويتطلب معظم المرضى رصد عضو آخر على الأقل، مثل الكلية أو الكبد. وكمبدأ عام ينبغي على المرضى الذين يستعملون الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD ألاّ يأخذوا اللقاحات الحيّة، بسبب حالة كبت المناعة عندهم، ويمنع استعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs أثناء الحمل والإرضاع. ويعالج المرضى بوساطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs من قبل المختصين، وما يقدَّم هنا ما هو إلا بيان عام حول الأدوية وطَرْز استخدامها.

الميثوتريكسات Methotrexate

يعمل الميثوتريكسات بالتثبيط التنافسي لإنزيم مختزلة ثنائي هيدوفولات dihydrofolate reductase، ولكنه يمتلك تأثيرات على الإنـــزيمات الأخرى المُكتنَفَة في تخليق البروتين وتأثيرات مضادة للالتهاب ومُعَدِّلة للسيتوكين. ويُعَد هذا الدواء مشابهاً بنيوياً لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate ويدخل الخلايا



الشكل 3.15: مبْيان المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل الروماتيزمي.

باستعمال نظام النقل الفعال للفولات وحمض الفولينيك، ويبقى في الخلية لأسابيع كثيرة.

يمتص من السبيل المعدي المعوي بعملية فاعلة مستخدَمة أيضاً بالفولات. يُزال من البلازما بالقَبْط الخلوي والاطراح الأنبوبـي للدواء غير المستقلَب (العمر النصفي 5 ساعات).

يستعمل الميثوتريكسات على نطاق واسع وكأنه من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب المفصل في الصدفية posriatic arthritis، ولتأثيراته الموفِّرة للستيرويد في كثير من الحالات، ولاسيما عندما لا يمكن تحمل الآرائيوبرين arthathioprine. ويُستخدَم الميثوتريكسات بجرعة مرتفعة، مع الإنقاذ بحمض الفولينيك، لعلاج الخباثات malignancies الصلبة والدموية (راجع الفصل 30). ويُبطِئ الميثوتريكسات بالجرعة المنخفضة ترقّي التهاب المفاصل الروماتيزمي. وإن البيّنة على التأثير المعدِّل للمرض في التهاب المفصل في الصدفية قليلة الاستعراف، ولكن غالباً ما يُفَضَّل الميثوتريكسات على الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs الأخرى لتأثيره النافع لآفات الجلد.

عادةً ما يعطى الميثوتريكسات بجرعة 7.5 ملي غرام بالفم أسبوعياً مبدئياً، ويزاد إلى مقداره الأقصى أي حوالي 20 ملي غرام في الأسبوع.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُعَدّ الميثوتريكسات الأفضل تحملاً من بين الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs جميعها ويستمر أكثر من نصف المرضى الذين يستهلّون المعالجه به بتناوله لأكثر من 5 سنوات لاحقة. ويُنقَص الغثيان وقرحات الفم أو تُزال بإضافة حمض الفوليك. يُعَد الارتفاع العابر لناقلات الأمين transaminases الكبدية شائعاً (حتـى 30%) ويمكن تدبيره بالانقطاع المؤقت عن الدواء. وقد تحدث قلّة الكريات الشاملة pancytopenia كاستجابة ذاتيّة التحساس idiosyncratic في أي وقت، أو قد تُعَزَّز بالإعطاء المشارَك مع دواء آخر مضاد للفولات، مثل التريميثوبريم. قد ينشأ تشمع الكبد مع الاستخدام الطويل الأمد (ولاسيما عند المصابين بالصدفية). إن التهاب الرئة الخلالي interstitial نادر الحدوث ولكنه يُعدّ مضاعفةً قاتلة بشدة. ويُعَدّ الميثوتريكسات ماسخاً وينبغي عدم وصفه للنساء ما حول سن الإياس premenopausal ما لَم يُختَبَر منع الحمل بدرجة كافية.

السلفاسالازين Sulfasalazine

يتضمن جزيء السلفاسابيريدين السلفابيرين وحمض 5-أمينو ساليسيليك المتَّصلين برباط - آزو الذي ينشطر بالجراثيم القولونية، مُطلقاً أجزائه المُكَوِّنة. يمتلك السلفابيريدين كسلفوناميد فعلاً مضاداً للفولات يُعتقد أنه نافع لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، في حين يعتقد أن جزء الساليسيلات فعالٌ في داء الأمعاء الالتهابـي؛ ويَظهر الوصف الأشمل في

الفصل 4. يستخدم السلفاسالازين مثل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، واعتلال الفقار مع اكتناف المفاصل المحيطية، والتهاب المفاصل في الصدفية.

أملاح الذهب Gold salts

تعَدِّل أملاح الذهب نوعاً من الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية؛ لا يُعَد طَرْز مفعولها مفهوماً ولكنه يتعلق بتكوين سيانيد الذهب aurocyanide في مناطق الالتهاب. تتاح *أوروثيومالات الصوديوم sodium aurothiomalate* بالحقن العضلي العميق أو *الأورانوفين auranofin* بالفم ولكن الذهب الفموي أقل فعالية ونادراً ما يستخدَم كمعالجة بدئية.

يُعَد توزُّع الذهب معقداً؛ إذ يرتبط بشدة مع ألبومين البلازما ويتوزّع إلى الغشاء الزليلي الملتهب، والكلية والكبد. ينطرَح الذهب على نحو رئيسي بالكلية وبمدى أقل في الغائط، وربما يدخله عن طريق الصفراء. ويبلغ نصف عمر الإزالة من البلازما 22 يوماً، ويتسق مع تراكيز حالة الثبات التـــي يصل إليها بعد 3 شهور. وقد يبقى محتبساً في أحياز النسج العميقة بعد 23 عاماً من وقف المعالجة.

وتشير الخبرة التراكمية إلى إمكانية الاستمرار بالمعالجة لمدة طويلة عندما يكون نافعاً وجيد التحمل.

الآثار الضائرة Adverse effects. تحدث عند حوالي ثلث المرضى وقد يكون من الواجب إيقاف الذهب عند بعضهم. وتتضمن هذا الآثار الحكة، والتهاب الجلد والتهاب اللسان glossitis والمعدة، وهي الأشيَع، بالإضافة إلى قلّة الكريات البيض وقلّة الصفيحات وفشل النقي marrow (الذي قد يهدد الحياة)، والتضرّر الكبدي والكلوي (ونادراً المتلازمة الكلائية، بسبب التهاب الكلية الغشائي)، والتهاب الأعصاب المحيطية والاعتلال الدماغي. وتُعَدّ السمية الخطيرة نادرة مع المراقبة الحريصة (تعداد دم شهري وتحليل البول) ويوقَف الدواء عند العلامة الباكرة على الأذى. وينبغي البدء بالعامِل الخالب chelating عند ظهور أي تأثير خطير أو أي تأثير لا يختفي بسرعة؛ وربما يُفَضَّل ثنائي الميركابرول dimercaprol على البنسلامين. لا تستطب أملاح الذهب في الحمل ولا ينبغي تقديمها للنساء المحتمل حملّهن بالأطفال بدون التقييم الحريص للمنافع والمخاطِر من استعماله في كل حالة فردية. واستعمال الذهب أقل شيوعاً من السلفاسالازين أو الميثوتريكسات كخط اختيار أول من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD بسبب سميته المعروفة.

الآزاثيوبرين Azathioprine

يستقلَب الآزاثيوبرين إلى 6- ميركابتوبورين (راجع الفصل 30)، المسؤول عن العديد من أفعاله وليس كلها، كمثبط لتخليق البورين. ويُخِلّ بوضوح بالاستجابة المناعية الخلوية، لوظيفة اللمفاويات البائية B والتائية T. ونتيجةً لتعدد الأشكال الجينية، يمتلك ما يقارب 1 من كل 300 شخص قوقازي Caucasiam مستويات منخفضة جداً من ناقلة أمين الثيوبورين thiopurine methyltransferase (TPMT) وهو الإنـــزيم المستقبل لمركب 6- ميركابتوبورين؛ وخطر تسمم هؤلاء الأفراد مرتفع بالجرعات الطبيعية من الآزاثيوبرين.

وإضافة لاستعماله لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، يستعمل الآزاثيوبرين لتأثيره الموفِّر للستيرويد sparing effect steroid في كثير من أمراض المناعة الذاتية، ككابت مناعة بعد زرع الأعضاء مثلاً، وللمحافظة على الهدأة remission في معالجة التهاب الأوعية vasculitis. نوقشت الأشياء الأخرى عن الآزاثيوبرين في مكان آخر من هذا الكتاب.

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمن الغثيان، والإسهال، والطفح وتفاعلات فرط الحساسية؛ ويحدث تثبيط النقي والتحسس الضوئي أيضاً. ويتطلّب رصداً حريصاً.

يقوي الآلّوبورينول allopurinol، وهو مثبط للزانثين أكسيداز، فعل الميركابتوبورين مع خطر السمية عندما تعطى هذه الأدوية بالمشاركة (راجع النقرس).

البنسلاّمين – د D-Penicillamine

لا يُعَدّ طَرز عمل البنسيلاّمين في التهاب المفاصل الروماتيزمي واضحاً ولكنه يُنقِص عامِل الروماتيزم وتركيز المعقدات المناعية في البلازما والسائل الزليلي symovial. ويُعَدّ فعله كخالب chelator لعدد من المعادن (بما فيها الذهب) قيمّاً في التسمم (راجع الفصل 9) والتَنَكُّس الكبدي العدسي

hepatolenticular. يُمتَصّ البنسيلامين على نحو غير كامل ولكنه كافٍ عقب إعطائه بالفم ويخضع للاستقلاب الكبدي، وتُطرَح المنتجات في البول والبراز. ويكون عمره النصفي 3 ساعات بعد الجرعة الفموية المفردة.

الآثار الضائرة Adverse effects هي كثيرة. إذ قد يعانـــي المرضى من انـــزعاج معدي معوي، ويُعَدّ خَلَل الذائقة taste المتعلّق بالجرعة شائعاً. وإن قلّة الصفيحات كثيرة الحدوث ولكنها تشفى عند سحب الدواء ما لم تُشِر إلى فقر الدم اللاتنسُّجي aplastic الأخطر المحتمل حدوثه. وتميل التفاعلات الأرجية (الطفح، والحمى) للحدوث أثناء المراحل الأولى من المعالجة. ويُعَدّ حدوث بيلة البروتين الشديدة سبباً لإيقاف البنسلامين إذ قد تكون نذيراً لنشوء المتلازمة الكلائية.

الهيدركسي كلوروكين Hydroxychloroquine

يظهر الهيدوكسي كلوروكين (والكلوروكين أيضاً، راجع الفصل 14)، إضافةً لأفعالهما المضادة للملاريا، تأثيرات مضادة للالتهاب ومعدّلة للمناعة مفيدةً في مرض الروماتيزم. يتراكم الهيدروكسي كلوروكين ضمن اللمفاويات، والبلاعم، وعديدات الشكل polymorphs والأرومات الليفية fibro-blasts، وتثبط وظيفة البلعمة ولكن الطَرز الدقيق لفعله غير معروف. يُنهى فعله بالاستقلاب والإزالة الكلوية (العمر النصفي 18 يوماً).

يعد الهيدروكسي كلوروكين أقل فعالية من باقي الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs ولكنه أقل سمية أيضاً؛ ومن الأفضل استخدامه لآلام المفاصل المصحوبة مع اضطرابات النسيج الضام (مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE) ويُنجِز استجابة مفيدة عند حوالي 50% من المرضى بعد 4 أسابيع. يفضَّل توليف الهيدروكسي كلوروكين مع الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD الأخرى لالتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يتراكم الهيدروكسي كلوروكين في أعضاء كثيرة، وتتضمن العين إذ يمكن أن يسبِّب ضرراً للشبكية retinal قد يكون متعذّر العكس. وتُعَدّ هذه المضاعفة نادرة في الممارسة مع الجرعات المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي، حتـــى الطويل الأمد، على سبيل المثال دون 6.5 ملي غرام/كيلو غرام/يوم، ولكن من الحصافة أن يُجري المرضى فوق الستين عاماً فحصاً عينياً قبل البدء ومن ثم كل 6 ساعات أثناء المعالجة. ويحدث أيضاً تصبُّغ الجلد، وتبييض الشعر، والثعلبة (الحاصّة) alopecia، والانـــزعاج المعدي المعوي.

السيكلوسبورين Ciclosporin

راجع الفصل 30

اللّيفلونوميد Leflunomide

يثبط الليفلونوميد تخليق البيريميدين انتقائياً ويمنَع تمايز الخلية التائية T-cell، التـــي يعتقد أنها هامة في إمراض التهاب المفاصل الروماتيزمي. ويُعَد بدء الفعل أسرَع من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs الأخرى، ويتيح منفعةً سريرية في 4 – 6 أسابيع. قد تكون إزالة المعالجة، بالكوليستيرامين أو بالفحم المنشَّط ضرورية عند التخطيط للانتقال إلى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD الأخرى، لأن الدواء يُحتَجَز في الجسم لمدة عامين.

التفاعلات الضائرة Adverse effects. تتضمَّن المُبَلَّغ عنها إنـــزعاجاً معدياً معوياً، وقرحات الفم، وألم البطن، والاختبارات التـــي تدل على خلل وظائف الكبد، وفرط ضغط الدم، والصداع، وقلة الكريات البيضاء، والدوخة، وفقدان الوزن، والحمامى المتعددة الأشكال، ومتلازمة ستيفن – جونسون، وتقشّر الأنسجة المتموتة البشروي التسمُّمي.

المعالجات الأخرى Other treatments

يُدَّخَر السيكلوفوسفاميد، والكلورامبوسيل chlorambucil أو الميكوفينولات mycophenolate للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الوخيم غير المضبوط بدرجة كافية بوساطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs المعيارية.

العوامل البيولوجية BIOLOGICAL AGENTS

تجد المركبات البيولوجية، أي العوامل المشتقة من المواد

الطبيعية والمعدّلة كيميائياً، مكانها في المعالجة الآن.

الإيتانيرسيبت Etanercept

يثبط الإيتانيرسيبت فعالية السيتوكين، وهو عامل نخر الورم TNF. وهو اندماج بروتيني مَثْنَوي dimeric لمستقبلتي عامل التنخر الورمي TNF receptors (يُدعى P75) مُتّصِل مع ميدان المعقدات الضدية المستضدية Fc domain (ناحية ثابتة) لجزيء الغلوبولين المناعي IgG1. يربط الجزيء الواحد من الإيتانيرسيبت جزيئين من عامل نخر الورم الألفا TNF -α أو البيتا TNF-β (ليمفوتوكسين lymphotoxin). وبخلاف الانفليكسيماب infliximab فهو جزيء بشري غير كامل. وأُلفة الإيتانيرسيبت لمركب TNF أكثر من مستقبلة TNF الذوابة الموجودة طبيعياً، بمقدار 50 ضِعْفاً، والعمر النصفي لإزالته (70 ساعة) أطوَل بحوالي 5- مرات.

وستتضح دواعي استعمال الايتانيرسيبت مع تنامي البيِّنة؛ يُدَّخَر استخدامه في الزمن المواكِب لهذه الكتابة للمصابين بالتهاب المفاصِل الفعال الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية مع اثنين من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs على الأقل.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التفاعلات في مقر الحقن، والعدوى، والصداع، والدوخة، وألم البطن، وعسر الهضم، والخباثات، والطفح، والتهاب المرارة cholecystitis، والاكتئاب، وضيق النفس dyspnoea.

الإنفليكسيماب Infliximab

إن الإنفليكسيماب ضِدّ خَيْمَري chimeric antibody مُكَوَّن من ناحية متغايرة من الضد الفأري لعامِل نخر الورم الألفا TNF-α المُتَّصِل بناحية المعقدات الضدية المستضدية (الثابتة) Fc من الضد البشري. ويُثَبِّط TNF من خلال ارتباطه معه في الدوران أو في تجويف المفصل. يبلغ العمر النصفي للتسريب الوريدي 9 أيام. ولا يحتاج إلى ضبط الجرعة للعمر أو الوزن.

يستعمل الإنفليكسيمات بالتوليف مع الميثوتريكسات (لإنقاص تكوين مضاد - الضد الفأري anti-mouse antibody) ويُخصَّص مثل الإيتانيرسيبت للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية لاثنين على الأقل من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs. وهو مرخّص في المملكة المتحدة فقط للبالغين المصابين بالروماتيزم (وللنواسير fistulae غير الشافية المصاحبة لداء كرون Crohn).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن المُبَلَّغ عنها العداوى، والحمى، والصداع، والدوار vertigo، وفرط ضغط الدم، والتفاعلات الجلدية، والتعب، وألم الصدر والإساءة لفشل القلب الاحتقاني، والانزعاج المعدي المعوي. وقد ينشأ داء السل الفعال مع بدء المعالجة بالإنفليكسيماب وينبغي فحص المرضى من أجل الأمراض أو العدوى الكامنة.

دور الكورتيكوستيرويدات الكُظرية
THE ROLE ADRENAL CORTICTEROIDS

مع أن التفريج العرضي مثير، لكن ثمّة نفور من استعمال الكورتيكوستيرويد المجموعي لمرض الروماتيزم بسبب آثاره الضائرة، ولكن هذا المساق العلاجي يُعَدّ مُبَرَّراً في بعض الأحوال.

- لتوفير تفريج مؤقت لأعراض الالتهاب في خلال الأسابيع التي يستغرقها بدء عمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs.
- تستعمل أحياناً الجرعات الضخمة المفردة المتباعدة (معالجة قصيرة أحيانية pulse treatment)، مثلاً، الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone (على شكل سوكسينات الصوديوم) حتى 1 غرام وريدياً لمدة 3 أيام متابعة أحيانية، لتثبيط المرض الالتهابي المرتفع الفعالية، ومع الوقت لتبديل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD أو جرعتها.
- إن البريدنيزولون prednisolone (20 - 40 ملي غرام/ يوم) فعال جداً في تثبيط الالتهاب الوخيم جداً، مثل التهاب الأوعية أو الرئة الروماتيزمية.
- عندما تفشل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض

DMARDs أو تسبب آثاراً ضائرة غير مُتَحَمَّلَة. يكون الغرض تضبيط الالتهاب في المفاصل المصابة مع تقليل الآثار الضائرة، مثل البريدنيزولون 7.5 ملي غرام أو مُكافئه من ستيرويد آخر، ويُعطى مرة يومياً (عند الساعة 08:00 لإنقاص التثبيط النخامي الكظري).

- ثمة بيّنة على أن البريدنيزولون 7.5 ملي غرام/يوم الذي يضاف إلى المعالجة المعيارية قد ينقص معدل تخرُّب المفصل في المرض المتوسط أو الوخيم ذي المدة الأقل من سنتين[10].

حقن الكورتيكوستيرويد داخل المفصل Intra-articular injection of corticosteroid (تريامسينولون triamcino-lone، أو هيدروكورتيزون، أو بريدنيزولون أو ديكساميثازون dexamethasone) يُعَدّ فعالاً جداً عندما يصاب أحد المفاصل أكثر من غيره. وقد تدوم المنفعة من الحقنة الواحدة لأسابيع كثيرة. ويجب أن تكون احتياطات العقامة كبيرة جداً، إذ إنّ دخول أي عدوى قد ينتشر بصورة مثيرة. إن اللجوء المتكرر جداً لحقن الكورتيكوستيرويد قد يعزِّز فعلياً تضرُّر المفصل بإزالة حَدّ الحماية الممنوح بالألَم، ولا يُحبَّذ أن تتعدى مثل هذه الحُقَن في المفصل المفرد ثلاثة في العام. وتُعَدّ المظاهر الأخرى لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي هامة ولكنها خارج نطاق هذا الكتاب.

الطرق المختلفة لاستعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض

DIFFERENT WAYS OF USING DMARDS

تُعطى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs وفقاً لتدابير مختلفة عديدة، تصل حتـــى ثلاثة لأي مريض إفرادياً. ويمكن إعطاء الأدوية *بمتوالية* (لإيجاد الدواء الأكثر فعالية)، مع الغسل أو بدونه وبالمُباعدة لكل منها، واستخدام الكورتيكوستيرويد عند كل تبديل، لتغطية الزمن المستغرق لبدء تأثير الدواء الجديد المضاد للروماتيزم المعدّل للمرض DMARD. وكبديل يمكن إعطاء حتـــى ثلاثة من مركبات الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs *بالتوليف in combination*، بإضافة الأدوية تدريجياً، أو بدئها جميعاً في الوقت نفسه. وإن تفضيل المريض والطبيب، وكذلك مسار المرض والاستجابة للمعالجة جميعها يُحَدِّد الاستراتيجية الملائمة في حالة فردية ما، والواقع إن البيِّنة صعبة قليلاً كأساس لاتخاذ القرارات عن تدبير ما أو آخر.

قد يكون مساق course التهاب المفاصل الروماتيزمي طويلاً جداً (50 عاماً) وتكون الأدوية صعبة التحمُّل، وغير فعالة في الأمد القصير أو الطويل، "ويفشل" بعض المرضى في النهاية مع جميع المعالجات المعيارية. وقد يكون حُلول المعالجات البيولوجية ذا نفعاً إلى هذه المجموعة، إذ إن البديل هو الاستمرار على البريدنيزولون لفترة طويلة مع المُشكلات المصاحبة له.

حمى الروماتيزم RHEUMTIC FEVER

ينبغي مكافحة آلام المفصل والحمى في المرحلة الحادة بالأسبرين أو ربما بالكورتيكوستيرويد المُفَصَّل بحسب الاحتياج، (لكن راجع متلازمة راي Reye's syndrome).

يُنصَح بالراحة التامة في السرير عند وجود بيّنة على التهاب القلب (تضخم القلب أو التهاب التامور pericarditis)، وينبغي استعمال الكورتيكوستيرويد عِوَضاً عن الأسبرين، لأن الأخير قد يؤرث فشلاً قلبياً. ينبغي إعطاء البريدنيزولون بجرعة كافية لكبت علامات الالتهاب السريرية والمخبرية (سرعة تثفل الكريات الحمر ESR، لزوجة البلازما، البروتين المتفاعِل C)؛ يُعَدّ 10– 15 ملي غرام/يوم كافياً عادةً عند البالغين، وقد يكون من الضروري أيضاً المعالجة النوعية لفشل القلب.

ولا يقي الأسبرين ولا الستيرويد الكُظري من نشوء المضاعفات القلبية الآجلة.

ينبغي إعطاء مساق علاجي من بنـــزيل البنسلين لمدة 10 أيام لقتل أي عقديات (راجع الفصل 14).

الفُصال العظمي OSTEOARTHRITIS

يستعمل مضاد الالتهاب غير الستيرويدي NSAID، ويكون الاختيار ملائماً لمقدار الألم والالتهاب اللذين يعانـــي منهما المريض، ولتحمّل الآثار الضائرة. توحي البيِّنة بأن

[10] KirwanR 1995 New England Journal of Medicine 333:142.

استخدام الأدوية المضادة للالتهاب القوية قد يسرِّع تخريب بعض المفاصل، مثل الورك hip بتثبيط تخليق البروستاغلاندينات الموسِّعَة للأوعية الضرورية للإرواء الكافي بالدم من أجل الترميم الطبيعي للبنـــى المفصلية. وينبغي مراجعة الحاجة إلى مضاد الالتهاب غير الستيرويدي NSAID بصورة منتظمة؛ يمكن الحدّ من التعرّض لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى باستخدام الباراسيتامول، ومسكن يحتوي مركباً أفيونياً opioid أو بمضاد الاكتئاب بجرعة منخفضة (راجع الفصل 17).

لا توجد حالة عامة لاستخدام الستيرويد داخل المفصل في الفُصال العظمي ولكن الحقن الموضعي للتريامسينولون يمكن أن يوفِّر تفريجاً للبقعة المؤلمة المحيطة بالمفصل أو لمفصل الركبة الملتهب على نحو حاد.

الحالات المصحوبة بالبلورات
Crystal-associated conditions

النقرس والأدوية GOUT AND DRUGS

يصيب النقرس حوالي 0.25% من السكان في أوروبا وأمريكا الشمالية. وتُعَدّ الأدوية فعالةً في تدبيره، ويمكن لبعض الأدوية أن تسرِّع الهجمات. إن مرضى النقرس الذي لا تُرى فيه التُّوَف tophi لديهم جَميعة يورات urate pool بحوالي ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الطبيعي، ولما كان هذا المقدار يتعدى ما يمكنه حمله في المحلول خارج الخلوي، فتترسب بلّورات مكروية مكوِّنةً نسجاً رقيقة بما فيها المفاصل؛ يمتلك المصابون بالتوف tophi تجميعاً يوراتياً قد يصل إلى حوالي 26 - 15 أضعاف الطبيعي.

تُرَشَّح اليورات بحرية بالأنبوب الكبيبـــي ومن ثم يُعاد امتصاصها من السائل الأنبوبـــي. وتُفرَز أيضاً من الدم إلى السائل الأنبوبـــي. تُمَثِّل اليورات التـــي تظهر في البول محصلة تأثير آليّتـــي النقل هاتين؛ كلاهما فعّال وتتطلبان الطاقة، ويمكن أن تتأثَّر بالأدوية.

يعتمد فرط حمض يوريك الدم والنقرس مهما كان السبب (ومثال ذلك، الاستقلابـــي، المرض الكلوي، تكوّن الورم neoplasia) على عمليتين أساسيتين، (1) فرط إنتاج اليورات و(2) نقصان إطراحها. وقد تعمل الآليتان كلاهما في المريض نفسه ولكن يسهم نقصان التصفية الكلوية في فرط حمض يوريك الدم عند معظم المصابين بالنقرس. وقد تؤثر الأدوية على هاتين العمليتين كما يلي:

يحدث *فرط إنتاج اليورات* بسبب التخريب المُفرط للخلايا مُطلقاً الحموض النووية عندما تعالَج الاضطرابات التكاثرية النقَّيَّة myeloproliferative أو التكاثرية اللّمفية lympho-proliferative بالأدوية.

ويحدث *نقص إطراح اليورات underexcretion* بتأثير جميع مدرات البول (باستثناء السبيرونولاكتون) والأسبرين، والإيثامبوتول ethambutol، والبيرازيناميد، وحمض النيكوتينيك، والكحول (الذي يزيد تخليق اليورات ويسبب أيضاً ارتفاع حمض اللاكتيك في الدم ممّا يثبط الإفراز الأنبوبـــي لليورات). يتطلَّب تشخيص النقرس نموذجياً، إثبات وجود البلورات ذات الشكل الإبري المنقوص المزدوج الإنكسار في السائل الزليلي (بلورات اليورات الأحادية الصوديوم الأحادية الماء monosodium urate monohydrate)، لا مُجَرَّد ارتفاع يورات المصل.

التدبير العلاجي الدوائي DRUG MANAGEMENT

الغايات هي:

- *كـــبت الأعراض* (الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والكولشيسين colchicine، والكورتيكوستيرويدات).
- *منع تخليق اليورات*، أي الآلوبورينول allopurinol.
- *تعزيز إزالة اليورات* (محفزات بيلة حمض اليوريك uricosurics) أي، سلفينبيرازون sulfinpyrazone.

الكولشيسين Colchicine

الكولشيسين هو أحد القلوانيات alkaloid يُستخرج من الزعفران الخريفي autumn crocus (*اللحلاح Colchicum*). يفرِّج الكولشيسين الألم والالتهاب سريعاً في هجمة النقرس

الحادة. ويُعَدّ مثل هذا التفريج اللطيف تأكيداً على التشخيص لأن التهاب المفاصل اللانقرسي لا يتأثر به، وإن فشل التفريج لا يُبَرهِن على خلوّ المريض من النقرس. ويكون هذا الدواء أكثر فعالية عند إعطائه في خلال 24 ساعة من بدء الهجمة ويفيد المرضى أيضاً عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. ويستعمل أيضاً في التهاب المصليات الوراثي الراجع recurrent hereditary polyserositis (حمى البحر المتوسط العائلية) إذ قد يقي من الهجمات ومن نشوء النشوانيّة amyloid.

وعمره النصفي ساعة واحدة أما الجرعة في النقرس الحاد فهي 1 ملي غرام بالفم، متبوعة بمقدار 500 مِكروغرام كل 3 - 2 ساعات حتـــى يحصل التفريج relief أو تظهر الآثار الضائرة. وما ينبغي أن تتعدّى الجرعة الإجمالية 6 ملي غرام وما ينبغي أيضاً إعادة المقرر العلاجي في خلال 3 أيام.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تكون وخيمة مع ألم البطن، والقيء والإسهال الذي قد يكون مُدَمّى. وقد يحدث ضرر كلوي ونادراً الاضطرابات الدموية. وتسبِّب الجرعات الضخمة شلَلاً عضلياً. لا يستطيع كثير من المرضى تحمّل الكولشيسين ويستخدمون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الإندوميثاسين أو الديكلوفيناك لهجمة النقرس الحادة؛ ويتطلّب بعض المرضى الكورتيكوستيرويد الفموي.

الآلوبورينول Allopurinol

يثبط الآلوبورينول أُكسيداز الزانثين xanthine oxidase، وهو الإنـــزيم الذي يحول الزانثين xanthine والهيبوزانثين hypoxanthine إلى حمض اليوريك. ويطرح المرضى الذين يستعملون الآلوبورينول كمية أقل من حمض يوريك وكمية أكثر من الزانثين والهيبوزانثين البول. وتُعَدّ هذه المركبات أكثر ذوباناً من حمض اليوريك (نادراً ما تكون الحصيات الكلوية من الزانثين) وتطرح بسرعة أكبر في الفشل الكلوي.

سرعان ما يمتص الآلوبورينول (العمر النصفي 2 ساعة) من المعى، ويستقلَب في الكبد إلى آلوزانثين alloxanthine (العمر النصفي 25 ساعة) ويُعَدّ مثبطاً لأكسيداز الزانثين أيضاً، ويُطرَح بلا تبدل من الكلية. يُستَطَبّ الآلوبورينول في النقرس الراجع، عندما تحدث ثلاث هجمات على الأقل في العام، وفي أمراض الدم عند وجود فرط حمض يوريك الدم عفوياً، وأثناء معالجة الاضطرابات التكاثرية النقيّة myelopro-liferative حيث يسبب تخريب الخلية عبئاً يوراتياً مرتفعاً.

يقي الآلوبورينول من فرط حمض يوريك الدم بسبب مدرات البول ويمكن توليفه مع عامل مُحَفِّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric. والجرعة الاعتيادية هي 300 ملي غرام/يوم بالفم ولكن قد يحتاج بعض المرضى ما مقداره 600 ملي غرام يومياً.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمّن تأريث هجمة نقرسية حادة (راجع ما سيأتـــي)، وتفاعلات أرجية غير شائعة ولكنها قد تكون وخيمة، ومثال ذلك، الطفح الجلدي التقشري exfoliative، وألم المفاصل، والحمّى، وتضخم العقد اللمفية lymphadenopathy، والتهاب الأوعية والتهاب الكبد. وقد بُلِّغ عن وفيات. ولذا لا يجب البدء بالآلوبورينول ما لم يؤكَّد التشخيص، وتكون هجمات النقرس متكررة على الرغم من تبديل أسلوب الحياة (راجع ما سيأتـــي). يمكن تدبير أرجية الآلوبورينول بإزالة التحسّس desensitisation باستخدام جرعات صغيرة جداً من الدواء في البدء، واستمرارها لمدة طويلة.

يمنع الآلوبورينول أكسدة المِركابتوبورين إلى المستقلب غير الفعال؛ فإذا ما أُعطيت جرعة اعتيادية من المركابتوبورين mercaptopurine لمريض يُعالَجُ النقرس عنده بالآلوبورينول، تحدث تقوية مفعول خطيرة (راجع أيضاً الآزاثيوبورين azathioprine).

السلفينبيرازون Sulfinpyrazone

يثبط السلفينبيرازون تنافسياً النقل الفعّال للأنيونات العضوية organic anions عبر أنبوب الكلية من البلازما إلى السائل الأنبوبـــي والعكس صحيح. ويعتمد التأثير على الجرعة، إذ يمنع السلفينبيرازون بالجرعة المنخفضة إفراز حمض اليوريك إلى السائل الأنبوبـــي tubular fluid، وتمنع الجرعة المرتفعة بقوة أكثر من عودة الامتصاص لحمض اليوريك،

ويزيد إطراحه في البول. ونحصل على الفعل المفيد المحفّز لبيلة حمض اليوريك بجرعة بدئية 100 – 200 ملي غرام/يوم بالفم مع الطعام، وتُزاد على مدى أسبوعين إلى ثلاث أسابيع إلى 600 ملي غرام/يوم، التـــي ينبغي الاستمرار بها حتـــى يصل مستوى حمض يوريك المصل إلى الطبيعي. ثم يمكن إنقاص الجرعة للمحافظة على هذا المستوى، وقد تكون 200 ملي غرام/يوم.

ينبغي التأكيد على استهلاك السوائل 2 لتر/يوم على الأقل، أثناء المعالجة البدئية، لمنع بيلة بلورات اليورات. وعندما تكون حمولة حمض اليوريك مرتفعة high، يجب الاهتمام بجعل البول قلوياً بوساطة خليط سيترات البوتاسيوم 12 – 24 غرام/يوم مع الماء بالفم، Potassium Citrate Mixture أو مسحوق بيكربونات الصوديوم 5 – 10 غرام/يوم مع الماء بالفم، والإعادة مرة ثانية لمنع تكوين بلورات حمض اليوريك في السبيل البولي. وتُعَدّ الآثار الضائرة الأخرى مَعدية مِعَوية على نحو رئيسي؛ يمنع استعمال السلفينبيرازون في القرحة الهضمية.

يُعَد *الفينوفيبرات finofibrate* دواءً مضاداً لفرط شحوم الدم antihyperlipidaemic مع فعل إضافي مُحَفِّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric.

معالجة النقرس TREATMENT OF GOUT

النقرس الحاد Acute gout

يُعالَج النقرس الحاد عادةً بوساطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بجرعة كاملة. ويستخدم أي دواء يمكن تحمّله (باستثناء الأسبرين الذي يُعزِّز بجرعته الخفيضه احتباس اليورات urate، راجع ما سيأتـــي)؛ كثيراً ما يُختار الاندوميثاسين لفعله القوي المضاد للالتهاب ولنجاعته. وعندما يُبدأ بالمعالجة باكراً، يمكن إنهاء الهجمة في بضع ساعات. ويفيد الكولشيسين عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. وإذا لم يكن الكولشيسين ولا NSAIDs مُتَحَمَّلين، يستعمل البريدنيزولون 40 ملي غرام/يوم، ويتناقص تدريجياً على مدى أسبوع، حيث يُعَد فعالاً أيضاً. يتطلّب الموضوع تفكيراً سريعاً فقط لتقدير أن محفّزات بيلة حمض اليوريك uricosurics والآلوبورينول لن تفرِّج هجمة النقرس الحادة.

النقرس الراجع، النقرس التوفيّ، والنقرس المسبِّب للضرر الكلوي (اعتلال الكلية النقرسي)

Recurrent gout, tophaceous gout, and gout causing renal damage (gout nephropathy)

يبدو معقولاً من حيث المبدأ معالجة فرط إنتاج اليورات بالآلوبورينول allopurinol ومعالجة قلة إطراحها بدواء محفّز لبيلة حمض اليوريك. يستجيب معظم المرضى جيداً للآلوبورينول من الناحية العملية، والذي يعد دواء الاختيار، ولاسيما مع اختلال وظيفة الكلية؛ يمكن إعطاء محفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric كإضافة. ويُبدأ بالمعالجة عندما تتعدّى يورات المصل على نحو ثابت 0.6 ميلي مول/لتر ويكون لدى المريض ثلاث هجمات نقرسية حادة أو أكثر في السنة.

ينبغي البدء بالآلوبورينول في الفترة الهادئة quiescent لأنه يُطيل هجمة النقرس إن بُدء به أثناء إحداها، وقد يُورِّث الهجمة حتـــى إذا بُدء به أثناء هدأة المفاصل. إنّ *الانخفاض السريع ليورات البلازما* بأي وسيلة قد يُورِّث نقرساً حاداً، ربما بسبب ذوبان التُوَف tophi. لذا من المعتاد إعطاء معالجة وقائية تثبيطية كابتة بالاندوميثاسين، أو الكولشيسين أو الستيرويد للتغطية أثناء الشهرين الأولين من المعالجة بالآلوبورينول أو بمحفِّز لبيلة حمض اليوريك. إنّ المريض الذي يُخبَّر بأن الدواء فقط سيمنع النقرس، ويُصاب فجأةً بهجمة وخيمة، يمكن أن يخلق ذلك عنده انطباعاً غير محبب. يجب عدم تناول الأسبرين بالتزامن مع محفِّزات أخرى لبيلة حمض اليوريك إذ إنه يتداخل مع فعلها (أخبِر المريض بهذا). يمكن استخدام الكولشيسين أو الاندوميثاسين عند توقُّع الهجمة الحادة، ومثال ذلك، بعد الجراحة مباشرة. وإن إقناع المريض بتجنُّب زيادة النظام الغذائي المزمنة أو تجنب الإغواء الحادّ للطعام يعدّ أيضاً وثيق الصلة (راجع ما سيأتـــي):

لن تلاحظ المنفعة من خفض يورات البلازما في أسابيع قليلة. وينبغي إحكام المداواة للمحافظة على يورات البلازما في

المجال الطبيعي. وقلّما يمكن التخلي عن ذلك.

النقرس التوفيّ المزمن Chronic tophaceous gout

كثيراً ما يمكن إنقاص حجم التُوَف tophi أو حتــى إزالتها عبر الاستخدام المطوَّل للآلوبورينول والعوامل المحفِّزة لبيلة حمض اليوريك.

تأريث النقرس بمدرات البول، والأسبرين Precipitation of gout by diuretics and aspirin

يمكن لأي إدرار diuresis عنيف أن يُؤرِّث نقرساً حاداً عبر إحداثه لنفاذ depletion الحجم مما ينتج عنه زيادة عود امتصاص جميع المواد التــي يعاد امتصاصها جزئياً فقط في الحالة الطبيعية في الأنبوب الدانــي proximal tubule، بما في ذلك اليورات. وأكثر من ذلك، إن معظم مدرات البول هي حموض عضوية يمكنها التنافس مع اليورات على الإفراز من الأنبوب الكلوي. ويُعَدّ النقرس المُحَرَّض بمدر البول ذا أهمية خاصة عند المسنين، الذين قد يكون وضعهم الصحي غير نموذجي. وربما يكون السبيرونولاتون الوحيد بين مدرات البول الذي لا يُحَرِّض على فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ولا تؤدي نائبة النقرس ضمن هذه الأحوال إلى إعطاء وصف الآلوبورينول مدى الحياة.

الخلاصة
• يُعَدّ الالتهاب جزءاً أساسياً من الاستجابة المناعية الطبيعية، ولكنه يؤدي إلى المرض عندما يكون غير مُسيطَر عليه ومستديماً.
• توفر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفريجاً للأعراض بتأثيراتها المسكنة والمضادة للالتهاب ولكنها لا تُعَدّل مسار داء المفصل الالتهابي.
• أدى اكتشاف نظائر الإنـــزيم COX-1 وCOX-2 إلى تطوير أدوية انتقائية على COX-2، تُعَدّ أقل إحداثاً للسمية المعدية المعوية.
• تستعمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs للوقاية من تخريب المفاصل الملتهبة؛ هذه الأدوية سامة بشدة ويتطلّب استعمالها رَصداً حريصاً.
• سَمَحَ استعراف دور الوسائط الطبيعية وفهمها بابتكار عوامل تخليقية Synthetic يمكنها تعديل الاستجابات الالتهابية، ومثال ذلك، العوامل المضادة لعامل نخر الورم anti TNF agents، والإيتانيرسيبت etanercept والإنفليكسيماب infliximab.

يتداخل الأسبرين مع توازُن إفراز اليورات وعود امتصاصها في الأنبوب الكلوي (أنظر سابقاً) بأسلوب معتمد على الجرعة. والنتيجة هي أن الأسبرين بجرعته المنخفضة (1 أو 2 غرام/يوم) يُنقص إطراح اليورات ويرفَع تركيزها البلازمي؛ أما الجرعات المرتفعة (> 5 غرام/يوم) فتُعَدّ محفّزة لبيلة حمض اليوريك وتخفض التركيز البلازمي ولكنها ضعيفة التحمُّل جداً كي تكون مفيدةً للنقرس.

النظام الغذائي والكحول والنقرس

Diet, alcohol and gout

تتسبب البورينات purines الغذائية بمساهمة هامة في فرط حمض يوريك الدم وينبغي للمرضى تجنب زيادة الأغذية التــي تحتوي البورينات، ومثال ذلك، بنكرياس العجل أو الحَمَل sweetbread (البنكرياس، التيموس thymus)، الكلاوي، السردين، سلطات مرق اللحم gravies، المخ (النخاعات) brain، سَمَك الصير/البَلَم anchovies، الكبد. يميل مرضى النقرس أيضاً إلى زيادة الوزن، وينقص خفض الوزن من اليورات في البلازما.

أما معرفة أن الكحول يحرِّض النقرس الحاد فهي قديمة العهد، ومشهورة في القصيدة التالية:

إنّ مَذاق الخمر، تَوَلّف مع النقرس،
ويلازمه للأَبَد
ولا سبيل للشَكّ بذلك
ولا احتمال، ولا مكان حتـــى لشَبَح الشكّ
ولا توجد إمكانية للشك على الإطلاق[11].
ولكن المؤلف لم يعرِف الآليات mechanisms.

اعتلال المفصل البيروفسفاتــي التكلّسي الحاد (النقرس الكاذب)

ACUTE CALCIFIC PYROPHOSPHATE ARTHROPATHY (PSEUDOGOUT)

يُعالَج النقرس الكاذب (كُلاّس الغضاريف chondro-calcinosis، بلورات بيروفسفات الكالسيوم ثنائية الماء)

---

[11] أغنية Don Alhambra في الفصل 1 من أوبرا سافوا Savoy The Gondolires or the King of Barataria WS Gilbert (opera (1836-1911).

Fitzgerald G A, Patrono C 2001 The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. New England Journal of Medicine 345: 433–442
Goodnow C C 2001 Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune disease. Lancet 357: 2115–2121
Hawkey C J 1999 Cox-2 inhibitors. Lancet 353: 307–314
Lee D M, Weinblatt M E 2001 Rheumatoid arthritis. Lancet 358: 903–911
Lipworth B J 1999 Leukotriene-receptor antagonists. Lancet 353: 57–62
Parkin J, Cohen B 2001 An overview of the immune system. Lancet 357: 1777–1789
Seymour H E, Worsley A, Smith J M, Thomas S H L 2001 Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. British Journal of Clinical Pharmacology 51: 201–208
Sneader W 2000 The discovery of aspirin: a reappraisal. British Medical Journal 321: 1591
Walker-Bone K et al 2000 Medical management of osteoarthritis. British Medical Journal 321: 936–940
Wolfe M M, Lichtenstein D R, Singh G 1999 Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New England Journal of Medicine 340: 1888–1999

بطريقة مشابهة للنقرس الحاد. تُعَد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نافعة، ولكن لا يوجد دور للآلوبورينول هنا. وقد يكون الكولشيسين مفيداً للوقاية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Albert L J, Inman R D 1999 Molecular mimicry and autoimmunity. New England Journal of Medicine 341: 2068–2074
Broe M E, Elseviers M M 1998 Analgesic nephropathy. New England Journal of Medicine 338: 446–452
Choy E H S, Panayi G S 2001 Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine 344: 907–916
Creamer P, Hochberg M C 1997 Osteoarthritis. Lancet 350: 503–509
Delves P J, Roitt I M 2000 The immune system. New England Journal of Medicine 343: 37–49 (and also subsequent articles in this extensive series on Advances in Immunology)
Emmerson B T 1996 The management of gout. New England Journal of Medicine, 334: 445–451

16

الأدويـــة والجلـــد Drug and the skin

الملخّص

تُوصف هنا المعالجة الموجَّهَة إلى الجلد بصورة أساسية.

- الحرائك الدوائية للجلد
- المستحضرات الموضعية: سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد؛ المُطَرِّيات، المستحضرات الحائلة ومساحيق التعفير؛ المسكنات الموضعية؛ مضادات الحكة؛ الستيرويدات قشر الكظرية؛ حاجبات أشعة الشمس.
- التفاعلات الجلدية الضائرة للأدوية.
- الاضطرابات إفرادياً: الصدفيّة، العُدّ، الشرى، عداوى الجلد.

من السهل فعل الكثير من الأذى أكثر من المرض بوساطة الأدوية الفَعولة، وهذا صحيح فعلياً ولاسيما في أمراض الجلد. فالعديد من الآفات الجلدية تحدث بالاستخدام المجموعي أو الموضعي للأدوية، وغالباً ما تأخُذ شكل فرط تحسس عاجل أو آجل.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

تُعَدّ الطبقة المتقرّنة stratum corneum (طبقة الكيراتين السطحي) حائلاً رئيسياً لنَفاذ الأدوية في الجلد، ومستودعاً للأدوية؛ فيمكن أن يكون الكورتيكوستيرويد قابلاً للكشف حتـى بعد 4 أسابيع على تطبيقه المفرَد.

تُقدَّم الأدوية في *سواغات vehicles*، ومثال ذلك، الكريم والمرهم، ويتعيَّن دخولهما إلى الجلد من خلال:

- معدل انتشار الدواء من السواغ إلى سطح الجلد (يعتمد هذا على نمط السواغ، انظر لاحقاً).
- تقاسُم الدواء بين السواغ والطبقة المتقرّنة (المَلْمَحْ الفيزيائي الكيميائي للدواء المفرَد).
- درجة إماهة الطبقة المتقرنة (تُنقِص الإماهة hydration المقاومة تجاه انتشار الدواء).

تُصَمَّمْ السواغات (الأُسُس[1] bases) لتتفاوَت في مدى زيادة إماهة الطبقة المتقرّنة، إذ تُعَزِّز مثلاً كريمات الزيت في الماء الإماهة (انظر لاحقاً). تحتوي بعض السواغات أيضاً مواداً يقصد منها تحسين النفاذ penetration، مثل السكوالان squalane.

يتفاوت الامتصاص خلال الجلد الطبيعي وِفقاً للمَقَرّ؛ إذ يكون منخفضاً نسبياً في أخمص القدم وراحة اليد، ويزداد على نحو مُتَرَقٍ في الساعِد، والفروة scalp، والوجه حتـى الصَّفَن scrotum والفَرج vulva حيث يكون الامتصاص مرتفعاً جداً. ويزداد الامتصاص مع تضرُّر الجلد بالالتهاب، أو الحرق أو التقشُّر exfoliation.

يزداد الامتصاص بما يعادل 10 مرات مع استخدام *الضماد الإطباقي occlusive dressing* (غشاء بلاستيكي كتيم) (تُعَدّ حفاضات الأطفال البلاستيكية إطباقية (مُسدَّة) وبعض المراهم إطباقية جزئياً). وقد تنتُج سمية systemic toxicity مجموعية خطيرة من استخدام الضماد الإطباقي فوق مساحات واسعة.

سرعان ما ينتشر الدواء من الطبقة المتقرنة إلى البشرة epidermis ثم إلى الأدمة dermis، حيث يدخل الدوران المكروي الشعري للجلد، وهكذا يدخل الدوران المجموعي. وقد توجد درجة من الاستقلاب قبل المجموعي presystemic

---

[1] المُكوِّن الرئيسي في المزيج.

(المرور الأول) في البشرة والأدمة، وهو مَلْمَح مرغوب بالمَدى الذي يَحُدّ من التأثيرات المجموعية.

تستخدم الآن نُظُم الإيتاء بطريق الجلد Transdermal delivery systems لإعطاء الدواء عن طريق الجلد من أجل التأثير المجموعي (راجع الفصل 7).

المستحضرات الموضعية
Topical preparations

يفضّل التفكير بها تحت العناوين التالية:

- سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد.
- المُطَرِّيات والمستحضرات الحائلة ومساحيق التعفير.
- المسكنات الموضعية.
- مضادات الحكة.
- الستيرويدات القشرية الكظرية.
- حاجبات أشعة الشمس.
- مواد متنوعة.

سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد
VEHICLES FOR PRESENTING DRUGS TO THE SKIN

توصف التركيبات formulations بغرض إنقاص محتوى الماء. وإن جميع التركيبات المعتمدة على الماء، يجب أن تحتوي على حوافظ preservatives، مثل كلوروكريزول chloro-cresol، ولكن قلّما تسبب هذه الحوافظ التهاب الجلد التماسي الأرجي allergic.

الدّهونات أو الضمادات الرطبة
Lotions or wet dressings

يُعَدّ الماء المُكَوِّن الأهم. تستخدم الضمادات الرطبة عموماً لتلطيف الحكة وتبريدها وتفريجها في الآفات الحادة الملتهبة، ولاسيما عند وجود نَضْح كثير، وفي الإكزيمة التأتبية atopic eczema. تنقص إعادة التطبيق المتكرر والتأثير المبرِّد لتبخُّر الماء الاستجابة الالتهابية بتحريض التضيُّق الوعائي السطحي. يُمكن استخدام محلول كلوريد الصوديوم 0.9% أو محاليل المواد القابضة[2] astringent، مثل، دَهون أسيتات الألمنيوم، أو نقوعات برمنغانات البوتاسيوم potassium permanganate والتـــي يُقارِب تركيزها 0.05%. ويُمكن لاستخدام الدّهونات أو الضمادات الرطبة فوق مساحات شاسعة جداً أن يخفض حرارة الجسم بدرجة خطيرة عند الشخص المعمِّر أو العليل جداً.

إنّ *دَهونات الرَّج shake lotions*، مثل دَهون الكالامين هي أساساً طريقة ملائمة لتطبيق المسحوق على الجلد (انظر المساحيق المُعَفِّرَة، الفصل 16)، مع تبريد إضافي بسبب تبخُّر الماء. ويمنع استعمالها عند وجود نَضْح exudate كبير بسبب تشكُّل الجُلبات/الوَسَف crusts. وكثيراً ما تُسبِّب الدهون بعد تبخُّرها جفافاً زائداً للجلد، ولكن يمكن إنقاص ذلك إذا كانت تتضمن الزيوت، مثل دَهون الكالامين calamine الزيتـــي.

الكريمات Creams

وهي مستحلبات emulsions إمّا الزيت في الماء (غَسولَة؛ كريمات مُزَوِّقَة cosmetic" مُضْمَحِلَّة vanishing") أو الماء في الزيت. ويسمح محتوى الماء في الكريم بدَلْكِه جيداً. ونحْصَل على التأثير المُبَرِّد (الكريمات الباردة cold crems) من هاتين المجموعتين بوساطة تبخُّر الماء.

كريمات الزيت في ماء Oil- in – water creams، ومثال ذلك، الكريم المائي (انظر المرهم الاستحلابـــي)، تمتزج مع النجيج discharge المصلي وتفيد لاسيما كسواغات للأدوية الفعالة الذوابة في الماء. ويمكن أن تحتوي عاملاً مُرَطِّباً (خافضاً للتوتر السطحي) (سيتوماكروغول cetomacrogol). يستخدم الكريم المائي أيضاً كمطرٍّ emollient. يمكن إضافة مكوِّنات متنوعة أخرى إليه، ومثال ذلك، الكالامين، والزِنك.

كريمات الماء في الزيت Water– in – oil creams، ومثال ذلك، الكريم الزيتـــي وكريم الزنك اللذان يسلكان سلوك الزيوت من حيث عدم امتزاجهما مع النجيج المصلي

---

[2] القوابض astringents عبارة عن مُرَسِّبات بروتين ضعيفة، مثلاً، مشتقات حمض التأنيك tannins، وأملاح الألُمنيوم والزِنك.

serous discharges، ولكن ميزهما الرئيسية على المراهم هي أن محتواهما المائي يجعلهما أسهل امتداداً spread ويُعطيان تأثيراً مُرَوِّقاً أفضل. تعمل هذه الكريمات كمُزَلِّقات lubricants ومُطَرِّيات، ويمكن استخدامها على الأجزاء الشعرية. يمكن استخدام كريمات الماء في الزيت كسواغات للمواد الذوابة في الشحم. إن الجلد الجاف يعوزه الماء بدرجة رئيسية، فيُحتاج إلى المواد الزيتية لتوفير حائلٍ يُنقِص تبَخُّر الماء، أي وجود الزيوت يسهم في إماهة البشرة.

المراهم Ointments

إنّ المراهم شحميَّة وأثخَن من الكريمات. وبعضها أليف للشحم lipophilic ومُستَرطِب hydrophilic معاً، أي يُعَزِّز عند تطبيقه إماهة البشرة، ولكنه يعد أيضاً مَزوجاً مع الماء. وكثيراً ما تتركّب الأسس المرهمية الأخرى من الشحم؛ لها تأثير مُمَيِّه hydrating). بمنعها فقدان الماء من الجلد وتستخدَم في حالات الجفاف المزمن. تحتوي المراهم حوافظ قليلة وقلّما تميل للتحسيس sensitise. ثمّة نوعان رئيسيان:

المراهم الذوابة في الماء water – soluble ointments تتضمَّن أمزجة من الماكروغولات macrogols وغليكولات البولي إيثيلين؛ ويمكن أن يتغايَر اتساقها سريعاً. وهي سهلة الغسل وتستخدم في ضمادات الحروق، وكَمُزَلِّقات وسواغات تسمح بالمرور السريع للأدوية في الجلد، ومثال ذلك، الهيدروكورتيزون.

المرهم الاستحلابـي Emulsifying ointment يُصنَع من شمع wax استحلابـي (الغول السيتوستيريلي cetostearyl alcohol ولوريل سلفات الصوديوم sodium laurly sulphate) والبرافينات paraffins. وما الكريم المائي إلا مُستَحلَب emulsion الزيت في الماء لمرهم استحلابـي.

المراهم اللااستحلابية Nonemulsifying ointments لا تمتزج مع الماء. تلتصق بالجلد لِمَنع التبخّر وفقدان الحرارة، أي يمكن أن تُعَدّ شكلاً من الضماد الإطباقي (مع زيادة الامتصاص المجموعي للمكونات الفعّالة)؛ قد يحدث تعطين maceration للجلد. تساعد المراهم اللااستحلابية في الحالات الجافة والمتوسفة scaly المزمنة، مثل الإكزيما التأتبية atopic eczema، وكسواغات؛ هي غير ملائمة عند وجود نَضح exudation كبير. يصعب إزالتها إلاّ بالزيت أو المنظِّفات وتتسِّم بالقذارة messy ولا تلائم الجلد الشعري على وجه الخصوص. يحتوي مرهم البرافين على شمع العسل beeswax والبرافين والغول السيتوستيريلي.

الكولوديونات Collodions

تُعَدّ الكولوديونات مستحضرات لِنترات السِّلولوز (بيروكسيلين pyroxylin) المُذابة في مذيب عضوي. سرعان ما يَتَبَخَّر المذيب ويستخدم الفِلْم film المَرِن الناتج لحمل hold الدواء، ومثال ذلك، حمض الساليسيليك، في تماسّ مع الجلد. وهي مُخَرِّشة ولَهوبة (قابلة للاشتعال) وتستخدم لعلاج المساحات الصغيرة من الجلد فقط.

العجائن (المعاجين) Pastes

العجائن، ومثال ذلك، عجينة مركب الزنك، هي مراهم مُتَيَبِّسة stiff، ونصف إطباقية semiocclusive تحتوي مساحيق غير ذوّابة. وهي لصوقة جداً وتُقدِّم حماية جيدة للآفات المتحدِّدة، وتمنع انتشار المكوّنات الفعّالة إلى الجلد المحيط. ومحتواها من المسحوق، يُمكِّنها من امتصاص مقدار متوسط من النجيج discharge. يمكن استخدامها كسواغات، ومثال ذلك، عجينة قطران الفحم، وهي عجينة مركب الزنك مع 7.5% من قطران الفحم. تستخدَم عجينة لاسار Lassar's paste (معجون أكسيد الزنك) كسواغ للأنثرالين dithranol في معالجة اللّويحة الصدفية plaque psoriasis.

المُطَرِّيات والمستحضرات الحائلة ومساحيق التعفير
EMOLLIENTS, BARRIER PREPARATIONS AND DUSTING POWDERS

المطريات Emollients تُميه الجلد وتُلَطِّف الحالات الوسفية الجافة وتصقلها. تحتاج للتطبيق المتكرِّر إذ إنّ تأثيراتها قصيرة الأمد. توجد أنواع من المستحضرات لكن يعدُّ الكريم المائي فعالاً عند استخدامه كبديل للصابون إضافةً لاستخدامه كسواغ (كما سبق). يمكن إضافة مكونات أخرى متنوعة إلى المطريات، ومثال ذلك، المنثول أو الكافور أو الفينول لتأثيره

الخفيف كمضاد للحكة وأكسيد التيتانيوم والزنك كقابضات astringents.

المستحضرات الحائلة Barrier preparations. ابْتكِرَت أنواع مختلفة للاستخدام في الطب، وفي الصناعة والمنـزل لتلطيف التهاب الجلد. تعتمد على المواد المُنَفِّرة repellent للماء، ومثال ذلك، مركبات السيليسيوم silicones (كريم ثنائي الميثيكون)، وعلى الصوابين والمواد التـي تُشكّل رُسابةً كتيمة (التيتانيوم، الزنك، الكالامين). تفيد المستحضرات الحائلة في حماية الجلد من النجيج والمفرزات (حالات فَغْر القولون colostomies، وطفَح الحفاظ napkin rash) ولكنها غير فعالة عند استخدامها في شروط العمل الصناعية. والحقيقة أنه يمكن لبعض الكريمات الحائلة ذات الخواص المهيِّجة irritant أن تُعزِّز نفاذ المواد الضارة بطريق الجلد. المطري البسيط بعد العمل يكون أكثر فعالية.

قد تكون بخاخات *السيليسيوم Silicone* والإطباقات occlusives، مثل الضمادات الغروانية المائية فعّالةً للوقاية من قرحات الإنضغاط pressure sores وفي معالجتها.

إنّ كريمات *تقنيع Masking* (المستحضرات المُمَوِّهة camouflaging) الآفات المشوِّهة القاتمة والكريهة، ذات قيمة عظيمة من وجهة نظر الضحايا[3]. ويمكن أن تتكوَّن من أكسيد التيتانيوم في أساس مرهمي مع مُلَوِّن ملائم للمَقَر المصاب وللمريض.

مساحيق التعفير Dusting powders ومثال ذلك النشا الزنكي zinc starch والطَلق[4] talc، قد تُبَرِّد من خلال زيادة الباحة السطحية الفعالة من الجلد وتُنقص الاحتكاك بين سطوح الجلد بفعلها المُزَلِّق. وتُسبِّب بفعلها الماصّ المفيد التقشُّر crusting عندما تطبق على الآفات الناضحَة exudative ويمكن استخدامها منفردةً أو كسواغ ومثال ذلك مبيدات الفطريات fungicides.

الهلامات Gels or jellies هي محاليل غروانية نصف صلبة أو مستعلقات suspensions تستخدم كمزلقات وسواغات للأدوية. وكثيراً ما تفيد لعلاج فروة الرأس.

المسكنات الموضعية TOPICAL ANALESICS

المُهيجّات المقابلة Counterirrititants والمُحَمِّرات rubefacients هي مُهَيِّجات تنبه النهايات العصبية بتماسها مع الجلد لتفريج الألم في الجلد (مثل الألم التالي للهربس post herpetic)، والأحشاء أو العضل، المُزَوِّدَة بالجذر العصبـي نفسه، وتسبب جميعها التهاب الجلد بحيث يصير مُحمَرّاً ومن هنا أطلق الاسم المُحَمِّرات rubefacients. وغالباً ما تكون فعّالة ولا يزال طَرْز الفعل الدقيق مجهولاً.

وإنّ أفضل المُهَيجّات المُقابلة هي عوامل فيزيائية، ولاسيّما الحرارة. تستخدم أدوية كثيرة على كل حال لهذه الغاية وتتوفر أيضاً مستحضرات مناسبة تحتوي الساليسيلات، والنيكوتنيات المنثول، والكافور camphor والكابسايسين capsaicin (يستنفِد المادة P في الجلد).

مضادات الالتهاب غير السيترويدية الموضعية Topical NSAIDs (راجع الفصل 15) تستعمل للتخلّص من الألم العضلي الهيكلي.

المخدِّرات الموضعية Local anaesthetics يتوفَر الليدوكائين والبريلوكائين prilocaine كهلامات gels، ومراهم وبخاخات لتوفير إحصار عكوس للتوصيل conduction على طول الأعصاب الجلدية (انظر الفصل 20). يحمل البنـزوكائين والأميثوكايين amethocaine (تتراكايين tetracaine) اختطاراً عالياً للتحسيس sensitisation.

تُنتج *بخاخات الضبائب الطيارة aerosol sprays* التـي يفضّلها الرياضيون، تسكيناً بالتبريد وبتأثيرها كَغُفل placebo.

مضادات الحكة ANTIPRURITICS

إن *آليات* الحكّة محيطية ومركزية. تَمُرّ النبضات impulses على طول ألياف العصب نفسه كنبضات الألم، ولكن يختلف

[3] يُقَدِّم الصليب الأحمر في المملكة المتحدة خدمة المموِّه التزويقي cosmetic camouflage عن طريق أقسام الجلدية في المستشفيات.

[4] الطَلق talc هو سيليكات المغنـزيوم. يجب عدم استخدامه لتعفير قفازات الجراحة إذ يسبب الأورام الحبيبية granulomas إذا وصل إلى الجروح أو إلى تجاويف الجسم.

الإحساس المُختبَر كيفياً ونوعياً عن الألم. تُطلَق الببتيدات الداخلية المنشأ في الجهاز العصبي المركزي، ويمكن للنالوكسون naloxone أن يُفرِّج بعض حالات الحكّة المعندة. ويُسهم التحرير الموضعي للهيستامين والأدوية التلقائية autacoids الأخرى أيضاً وقد تكون مسؤولةً عن كثير من الحكّة الناجمة عن التفاعلات الأرجيّة الشروية urticarial. وقد يفسِّر الهيستامين المُطلَق بتأثير الأملاح الصفراوية بعضاً من حكّة اليرقان الانسدادي. وتُكتنف الوسائط الكيميائية الأخرى كذلك، ومثال ذلك، السيروتونين والبروستاغلاندينات.

الحكة المُعَمَّمَة Generalized pruritus

لابدَّ من البحث عن السبب المُستَبْطَن في غياب الجُلاد dermatosis الأوّلي، ومثال ذلك، عَوَز الحديد، أو بعض الفشل الكبدي أو الكلوي والورم اللِّمفي lymphoma، يبقى بعض المرضى الذين يتعذّر إزالة السبب عندهم أو معرفته.

مضادات الهيستامين (المستقبلة H_1)، لاسيّما الكلورفينامين chlorphenamine والهيدروكسيزين hydroxyzine، تستعمل فموياً لتأثيرها المهدِّئ sedative أو المزيل للقلق anxiolytic (ما عدا حالة الشرَى urticaria)؛ لا يجب تطبيقها موضعياً لفترة طويلة بسبب إختطار الأرجية.

قد تُساعِد مضادات الاكتئاب المهدئة في الحكة الوخيمة. ويمكن تفريج حكة اليرقان الانسدادي بالأندروجينات androgens ولكنها قد تزيد اليرقان. عندما يكون الانسداد جزئياً فقط، يمكن أن يفيد الكوليستيرامين colestyramine وأما المعالجة بالضوء فهي مفيدة. ويقدِّم النالتريكسون naltrexone تفريجاً قصير الأمد للحكة المترابطة مع الديال الدموي haemodialysis.

الحكة الموضعية Localised pruritus

يبدو أن الخدش scratching أو الاحتكاك rubbing يمنح تفريجاً بتحويل الحكة المستديمة غير المُتَحمَّلَة إلى ألم أكثر تحمّلاً. وقد يُخَلِّص الضغط المُحكَم بالإصبع الحكة. ويمكن كَسْر الحلقة المَعيبة المُتَمثّلة في أن الحكة تحُث على الخَدْش الذي يؤدي بدوره إلى الآفات الجلدية الحاكَة، كما يحدث في الأكزيمة المتحزِّزة lichenified eczema. قد تساعد تغطية الآفة أو إحاطتها بعُصابة طبية في منع أي خدش أو احتكاك إضافي.

تستخدم *مستحضرات الكورتيكوستيرويد* الموضعية لعلاج السبب الالتهابي المُستَبطَن للحكة كالأكزيما.

يُعَدّ تطبيق التبريد مثل المنثول 0.5 – 2% في كريم مائي مضاداً للحكة، ربما بفعله المخدِّر الموضعي الضعيف.

وقد يُساعد *الكالامين القوابض* (أستات الأُلمنيوم، حمض التانِّيك). لا تُقدِّم المخدرات الموضعية أي حلّ طويل الأمد ومن الأفضل تجنبها لأنها تميل إلى تحسيس الجلد؛ يُعَدّ الليغنوكايين lignocaine أقل إزعاجاً في هذا السياق. يمكن أن يساعد الدوكسيبين doxepin الموضعي في الحكة الموضعية، ولكن استخدامه المكثّف يحرِّض على التهدئة sedation؛ يُحَرِّض على التهاب الجلد التماسي، مثل مضادات الهيستامين الموضعية الأخرى.

إنّ الكروتاميتون *crotamiton* المبيد للحَلَم acaricide ذو فعل نوعي مضاد للحكة ولكنه غير مُفَسَّر، على الرغم من كونه مهيِّجاً.

الحكة الشرجية Pruritus ani يجري تدبيرها بالتركيز على النظافة، وبالمطرِّيات، مثل الغسل بكريم مائي، وتطبيق كورتيكوستيرويد ضعيف مع مطهِّر antiseptic/مضاد للمبيضة anticandida لمدة وجيزة قدر الإمكان (تُعَدّ بعض الحالات التهاباً جلدياً عصبياً neurodermatitis). تعد حساسية التماس الثانوية، مثلاً، للمخدرات الموضعية شائعة.

الستيرويدات القشرية الكظرية
ADRENOCORTICAL STEROIDS

التأثيرات. تمتلك الستيرويدات الكظرية مجالاً من الأفعال (راجع الفصل 34) يُعَد بعضها وثيق الصلة بالاستخدام الموضعي ومنها:

- كَبْت الالتهاب، لاسيمّا بوجود عامل أرجي، وإنقاص الاستجابات المناعية.
- الفعالية المضادة للتفتُّل antimitotic تكبت تمايُز خلايا الكيراتين، والأرومات الليفية واللمفاويات (تفيد في الصدفية، ولكنها تسبب نحافة الجلد أيضاً).

- يُنقِص التضييق الوعائي دخول الخلايا الالتهابية والعوامل الخلطية إلى منطقة الالتهاب، يستخدم هذا الفعل (تأثير التبييض blanching على الجلد البشري) لقياس قوة الكورتيكوستيرويدات الموضعية إفرادياً.

إنَّ النفاذ في الجلد محكومٌ بالعوامل المُعنونة في بداية هذا الفصل. ينبغي أن يكون السواغ ملائماً للحالة التـــي تُعالَج: أي المراهم للحالات الجافة والوسفية، والكريم ذو الأساس المائي للإكزيمة النازّة weeping.

الاستعمالات Uses. ينبغي اعتبار الستيرويدات الكظرية كمعالجة أعراضية وأحياناً كثيرة قد تكون شافية ولكنها غير وقائية. وينبغي في الحالات المثالية، إعطاء الستيرويد القوي كمساق علاجي قصير فقط وإنقاصه حالَما تسمَح الاستجابة. وأن الكورتيكوستيرويدات أنفع للاضطرابات الاكزيمائية (التأتبيّة، القرصاوية discoid، وإكزيما التماس) والحالات الالتهابية الأخرى غير العدوائية. وتفيد الكورتيكوستيرويدات المخففة في الصدفية. وتُدَّخَر الستيرويدات الكظرية القوية جداً للجُلادات dermatoses الحَرونة، مثل الحزاز البسيط، والحزاز المُسَطَّح، والُحكاك العقدي nodular prurigo والذئبة الحمامية القرصاوية discoid.

الجدول 1.16: قياس الجرعات بوحدة ذروة الإصبع finger tip unit للكورتيكوستيرويدات الموضعية.

العمر	الوجه/ العنق	الذراع/ اليد	الساق/ القدم	الجذع (الأمامي)	الجذع (الظهر، متضمناً الأليتين)
6-3 شهور	1	1	1.5	1	1.5
2-1 عام	1.5	1.5	2	2	3
5-3 سنوات	1.5	2	3	3	3.5
10-6 سنوات	2	2.5	4.5	3.5	5
للبالغين	2.5	للذراع 3- لليد 1-	للقدم 2- للساق 6-	7	7

لا تستعمل الكورتيكوستيرويدات الموضعية لحالات الشرَى وهي مضادة استطباب في العدوى الفطرية مثلاً، والهربس/ الحلأ، والقوباء impetigo، والجرَب scabies، لأن العدوى تُثار وتمتد. قد يتضمن مستحضر الستيرويد الكظري مضاد مكروبات عندما يكون مناسباً، مثل الميكونازول، وحمض الفوسيديك fusidic acid، في الإكزيما العدوائية.

ينبغي تطبيق الكورتيكوستيرويد الموضعي على نحو شحيح ("Marmite rather than marmalade"). تُعَدّ "وحدة ذروة الإصبع[5] finger tip unit" مرشدة مفيدة لتثقيف المرضى (انظر الجدول 1.16).

تكفي الصعوبات والمخاطر في المعالجة المجموعية بالستيرويد الكظري لِحَصر استعمالها للحالات الخطيرة (مثل الفقاع pemphigus والتهاب الجلد التقشُّري المُعَمَّم) غير المستجيبة للمعالجات الأخرى.

دلائل إرشادية لأجل استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية
• استعملها للتفريج وليس للوقاية أبداً. • اختر الفاعلية العلاجية المناسبة (انظر الجدول 2.16)، أي الخفيفة للوجه. أما في الحالات المقاومة، فاستخدم مستحضراً قوياً جداً، لمدة 3 أسابيع مثلاً، لانجاز السيطرة، وبدّله بعدها باستخدام مستحضر أقل فاعلية. • اختر السواغ المناسب، أي الكريم بالأساس مائي للأكزيمة النازّة weeping، والمرهم للحالات الوسفية الجافة. • استعمل مستحضراً توليفياً لستيرويد كظري ومضاد مكروبات عند وجود العدوى. • انصَح المريض بتطبيق المستحضر بطبقة رقيقة جداً، بما يكفي لجعل سطح الجلد لامعاً قليلاً. • صِف بمقادير صغيره لكنها كافية، بحيث لا يحدث فرط استعمال خطير بدون معرفة الطبيب، مثلاً، كمية أسبوعية بحسب المجموعة (الجدول 2.16) أي: الفَعولة جداً 15 غرام، الفَعولة 30 غرام؛ الأخرى 50 غرام. • ينبغي استخدام الضمادات الإطباقية لمدة وجيزة فقط. لاحظ أن أقمطة الأطفال البلاستيكية تُعَدّ ضماداً إطباقياً وينبغي كذلك تطبيق أسباب الراحة والمتع الاجتماعية.

الاختيار Choice. تُصنَّف الكورتيكوستيرويدات وفقاً *لفاعليتها العلاجية* therapeutic potency (نجاعتها efficacy)،

[5] المسافة من ذروة أصبع السبابة للبالغ إلى أوَّل غَضَن/خط طولانـــي crease.

أي، بحسب الدواء والنسبة المئوية لتركيزه (انظر الجدول 2.16).

الجدول 2.16: المستحضرات الموضعية للكورتيكوستيرويدات مرتَّبةً بحسب فاعليتها العلاجية.

الفَعولة جداً very potent	الكلوربيتازول clobetasol (0.05%) [وأيضاً مستحضرات ثنائي الفلوكورتولون (0.3%) diflucortolone، هالسينونيد halcinonide
الفعولة potent	البيكلوميثازون beclomethasone (0.025%) [وأيضاً، مستحضرات البيتاميثازون betamethasone، والبوديزونيد budesonide، الديزونيد desonide، الديوكسي ميثازون، ثنائي فلوكورتولون (0.1%)، الفلوكلورولون fluclorolone، الفلوسينولون fluocinolone (0.025%)، الفلوسينونيد fluocinonide، الفلوتيكازون fluticasone، بوتيرات الهيدروكورتيزون hydrocortisone butyrate، الموميتازون mometasone (مرة يومياً)، الترياميسينولون triamcinolone]
فعّوله على نحو متوسط	الكلوبيتازون clobetasone (0.05%) [وأيضاً، مستحضرات الألكوميتازون alclometasone، الكلوبيتازون clobetasone، ديوكسي ميثازون، الفلوسينولون fluocortolone (0.00625%)، الفلوأندرينولون fluandrenololne، الهيدروكورتيزون مع اليوريا urea].
فعّوله على نحو خفيف	الهيدروكورتيزون (0.1 – 1.0%) [وأيضاً، مستحضرات الألكلوميثازون alclomethasone، الفلوسينولون fluocinolone (0.0025%)، الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone].

ملاحظة هامة: يستند هذا الترتيب إلى العامل وإلى تركيزه: فيظهر الدواء نفسه في أكثر من ترتيب واحد.

يتعلّق اختيار المستحضر بكلٍ من المرض ومقر الاستعمال المقصود. وكثيراً ما تلزم المستحضرات الفعولة جداً للحزاز المسطح lichen planus والذئبة الحمامية القرصاوية؛ وعادة ما تكفي المستحضرات الأضعَف (الهيدروكورتيزون 2.5% - 0.5) للأكزيما، والاستعمال على الوجه، وعند الأطفال.

عند وجود عدوى سابقة في الاضطراب الجلدي المتطلّب للكورتيكوستيرويد، يُضاف مستحضر يحتوي مضاداً لِلمكروبات، مثل حمض الفوسيديك fusidic acid أو الكلوتريمازول clotrimazole. وعندما تزول العدوى يمكن الاستمرار بالكورتيكوستيرويد منفرداً.

تستخدم الحقن داخل الآفات أحياناً لتوفير تراكيز موضعية مرتفعة بدون تأثيرات مجموعية في الجُلادات dermatoses المزمنة، مثل الحزاز البسيط الضخامي hypertrophic والذئبة الحمامية القرصاوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعَدّ الكورتيكوستيرويدات الموضعية المستخدمة ضمن قيود، فعالة ومأمونة. وتميل الآثار الضائرة للتحلي أكثر بحسب المستحضرات المُرتَّبة علاجياً على أنها قوية جداً أو قوية في الجدول 2.16.

- *بالاستعمال القصير الأمد*. قد تنتشر العدوى.
- *بالاستعمال الطويل الأمد*. يمكن أن يحدث ضمور جلدي في خلال 4 أسابيع وقد يكون عكوساً على نحو كامل أو لا يكون. ويعكس هذا الضمور فقداناً للنسيج الضام مما يسبب أيضاً الخطوط Striae (المتعذرة العكس) وعادة ما تحدث في مقرات يكون فيها النفاذ الجلدي قوياً (الوجه، والمناطِق الأُربية groins، والآباط axillae).

تتضمَّن التأثيرات الأخرى: الشعرانية hirsutism الموضعية؛ التهاب الجلد المحيط بالفم (ولاسيما عند النساء الفتيّات) الذي يستجيب لسحب الستيرويد ويمكن تلطيفه بالتتراسيكلين فموياً لمدة 4 - 6 أسابيع؛ وقد يحدث إزالة التصبُّغ depi-gmentation (موضعية)؛ والعَدّ acne (الموضعي). *وينبغي عدم استخدام* الكورتيكوستيرويدات القوية *على الوجه* ما لم يكن ذلك ضرورياً. يمكن أن يؤدي الامتصاص المجموعي systemeic إلى جميع الآثار الضائرة. لاستخدام الكوتيكوستيرويد المجموعي سرعان ما تُستَقلَب بروبيونات الفلوتيكازون والموميتازون mometasone عقب امتصاصها الجلدي مِمَّا يُنقِص اختطار السمية المجموعية. ويحدث تثبيط المحور الوطائي النخامي سريعاً مع فرط استخدام العوامل القوية جداً، عندما يخضَع 20% من الجسم أيضاً إلى ضِماد إطباقي مع عوامل خفيفة القوة. تتضمَّن المضاعفات الأخرى للضمادات الإطباقية، العداوى (الجرثومية، والعداوى بالمبيضات candidal) وحتـى ضربة الحرارة heat

stroke عند إطباق أو سَدّ مساحات كبيرة. إن الكريم المضاد للفطور الذي يحتوي الهيدروكورتيزون والمستخدَم لداء المبيضات المهبلي قد يُلوِّث البول ويُضَلِّل بما يوحي بوجود متلازمة كوشينغ[6].

وقد تأتـي التطبيقات على الجفنين إلى العين وتسبب الزرَق glaucoma.

يمكن أن تحدُث السورة الارتدادية للمرض بعد الإيقاف الفجائي للمعالجة. وقد يؤدي هذا إلى إعادة تطبيق المريض للستيرويد وهكذا تُخلق حلقة مَعيبة.

الأرجية Allergy. قد تسبِّب الكورتيكوستيرويدات، لاسيّما الهيدروكورتيزون والبوديزونيد budesonide، أو المكونات الأخرى في المستحضر، التهاب الجلد التماسي، وينبغي مراعاة حدوث ذلك عندما نفشَل في الحصول على المنفعة المتوقعة.

حاجبات أشعة الشمس SUNSCREENS

(حُروق الشمس والتحسس الضوئي)

يتكون الإشعاع الشمسي فوق البنفسجي (UV) من:

- UVA (320 – 400 نانومتر): التـي تسبب تشيُّخ الجلد وترهله (تضرُّر الكولاجين) وربما تتسبب بسرطان الجلد.
- UVB (290 – 320 نانومتر): أكثر فعالية بحوالي 1000 مرة من UVA، يسبب التعرض الحاد الحرق الشمسي sunburn ودبغ tanning الجلد، أما التعرُّض المزمن فيسبب سرطان الجلد وتشيخه وترهله aging.
- UVC (200 – 290 نانومتر)، وهي تُمنَع حالياً من الوصول إلى الأرض عند مستوى البحر بوساطة طبقة أوزون الستراتوسفير (الجزء الأعلى من الغلاف الجوي)، ويعتقَد أن بإمكانها أن تسبب إصابة جلدية في المرتفعات الشاهقة.

حماية الجلد Protection of the skin

تكون الحماية من الإشعاع فوق البنفسجي UV فعالة بوساطة:

حاجبات أشعة الشمس الماصّة Absorbent sunscreens. تمَتصّ هذه المواد الكيميائية العضوية الأشعة UVB وأشعة UVA عند سطح الجلد (أكثر فعالية عموماً لأشعة UVB).

للحماية من أشعة UVB: يُستعمل حمض أمينوبنـزويك aminobenzoic acid والأمينوبنـزوات aminobenzoates (padimate – O)، والسينامات cinnamates، والساليسيلات، ومشتقات الكافور Camphors.

للحماية من أشعة UVA: البنـزوفينونات benzio-phenones (ميكسينون mexenone، أكسي بنـزون oxy-benzone)، ومركبات ثنائي بنـزويل ميثان dibenzoyl-methanes.

حاجبات أشعة الشمس بالإنعكاس Reflectant sunscreens. تعَمل الفلزّات الخاملة مثل أكسيد التيتانيوم، وأكسيد الزنك والكالامين calamine، كَحائل فيزيائي تجاه أشعة UVB وأشعّة UVA: هي غير جذَابة تزويقياً ولكن تعدُّ مستحضرات مساحيقها الصغروية micronised الأحدَث مقبولةً.

يُعبَّر عن إنجاز حاجب أشعة الشمس بعامِل *الحماية من الشمس* (SPF) *sun protective factor* الذي يشير إلى UVB (تُعَدُّ UVA أكثر إستعصاءً على القياس ويُشار إلى الحماية منها من خلال نظام التخمين النجمي بحيث يشير وجود إشارة 4 نجوم إلى الأعظم). يعنـي SPF بمقدار 10 أن جرعة أشعة UVB المطلوبة لإحداث الحُمامى erythema يجب أن تكون أكبر بعشرة أضعاف على الجلد المَحْميّ مقارنةً مع الجلد غير المَحْميّ unprotected. وينبغي تفسير SPF كمرشدة تقريبية فقط؛ يستخدم المستهلك عملياً مقادير أكثر اعتباطيةً وأقل منطقيةً، يُطبَقها على الجلد. ينبغي أن تقي حاجبات أشعة الشمس من أشعة UVB وأشعة UVA. تُوَلَّف المركبات الماصّة والعاكسة معاً في بعض المستحضرات. وإنّ قابلية المستحضر للغسيل (بما في ذلك إزالته بالتعرّق والسباحة) وثيقة الصلة بالنجاعة وتكرار التطبيق أيضاً؛ تَنْفَذ بعض المستحضرات من خلال الطبقة المتقرنة (padimato – O مستحضر) لذا فهي

[6] Kelly C J et al 2001 Raised cortisol excretion rate in urine and contamination by topical steroids British Medical Journal 322:594.

أكثر استدامةً من غيرها.

الاستعمالات Uses. لا تُعَدّ حاجبات أشعة الشمس بديلاً عن الملابس الكتيمة للضوء أو عن تجنُّب الشمس. وتنفع على كل حال في حماية المتحسِّسين ضوئياً photosensitive للأدوية أو من المرض، أي من أجل الجُلادات الضوئية photo-dermatoses كالتهاب الجلد التحسسي الضوئي، والطفح الضوئي المتعدد الشكل، والبُرفيريَّات الجلدية والذئبة الحمامية. ويبدو أن الاستخدام النظامي لحاجبات أشعة الشمس يُنقص وقوع سرطانة الخلية الوسفية/الحرشفية squamous عند الأفراد المُعَرَّضين.

تستقبل الشفة السفلى جرعةً ملموسة من أشعة UV ولكنها قد تكون مهملة مع تطبيق حاجب لأشعة الشمس (تتوافَر مُحصرات نوعية للشفه lip). ويمكن لحاجبات أشعة الشمس أن تسبب التهاب الجلد الأرجي أو التهاب الجلد الضوئي (ولكن ليس مع أكسيد التيتانيوم، بل من الممكن مع سواغه).

تكون معالجة حرق الشمس الخفيف عادةً بالدهون lotion مثل دهون الكالامين الزيتـي. وتُساعَد الحالات الوخيمة بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. ويمكن لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs كالإندوميتاسين مثلاً أن تساعد عند إعطائها في البداية، بمنعها تكوين البروستاغلاندينات.

التحسُّس الضوئي Photosensitivity

يعنـي التحسُّس الضوئي للدواء حدوث الأثر الضائر نتيجة لتفاعل الدواء مع الضوء، وعادة أشعة UVA؛ كثيراً ما يكون مقدار الإشعاع فوق البنفسجي من أنابيب الإضاءة المتألّقة كافياً لإحداث ذلك.

أما الأدوية المأخوذة **مجموعياً Systemically** والتـي يمكنها تحريض التحسُّس الضوئي فهي كثيرة. ومن بين المجموعات الدوائية المقدَّمة لاحقاً، فإن المُبَلَّغ عنها على نحو أشيَع هي[7]:

مضادات التفتُّل antimitotics: الداكاربازين dacarba-zine، الفينبلاستين vinblastine.

مضادات المكروبات antimicrobials: الديميكلوسيكلين demeclocycline، الدوكسيسيكلين doxycycline، حمض الناليديكسيك، السلفوناميدات.

مضادات الذُّهان antipsychotic: الكلوربرومازين chlorpromazine، البروكلوربيرازين prochlor-perazine.

أدوية *اضطراب نظم القلب cardiac arrhythmic*: الأميودارون amiodarone.

مدرات البول diuretics: الفروسيميد frusemide (furo-semide)، الكلوروثيازيد، الهيدروكلوروثيازيد.

مشتقات *حمض الفيبريك fibric acid*: مثل الفينوفيبرات fenofibrate.

خافضات *سكر الدم hypoglycemic*: التولبوتاميد tolbu-tamide.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية: البيروكسيكام.

السورالينات *psoralens* (انظر لاحقاً).

تتضمَّن المواد المطبَّقَة **موضعياً Topically**، والتـي تسبب تحسُّساً ضوئياً:

حمض *البارا أمينوبنـزويك* وإستراته (المستخدمة كحاجبات لأشعة الشمس)

مشتقات قطران الفحم *coal tar*

السورالينات *psoralens* من عصارات النباتات المتنوعة (مثل زيت البيرغاموت bergamot)

6 - *ميثيل الكومارين* (المستخدم في العطور، ومعاجين الحلاقة، وحاجبات أشعة الشمس).

ثمّة شكلان من التحسُّس الضوئي هما:

السمية الضوئية Phototoxicity، مثل السمية الدوائية، هي تأثير طبيعي لجرعة مرتفعة جداً من أشعة UV عند شخص يتعرَّض للدواء أيضاً. ويشبه التفاعل حُروق الشمس sunburn. *وتعود العتبة threshold إلى الطبيعي عند سحب*

---

[7] هذه المعطيات من الرسالة الطبية عام 1995، Date from The Medical Letter 1995 37:35.

الدواء. تُحَرِّض بعض الأدوية، خاصة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، "البرفيرية الكاذبة pseudo-porphyria"، المشابهة سريرياً البرفيرية الجلدية الآجلة porphyria cutanea tarda والتـــي تتجلى بهشاشة الجلد، والنفطات blisters، والدُخنيات milia على المساحات المُعَرَّضَة للشمس، وعلى ظاهر اليدين بوضوح.

الأرجية الضوئية Photoallergy فهي مثل الأرجية الدوائية، أي هي تأثير مناعي مُتواسَط بالخلايا يحدث عند بعض الأفراد فقط، وقد تكون وخيمة حتـــى مع الجرعة الصغيرة. *تُعَدّ الأرجية الضوئية الناجمة عن الأدوية نتيجةً لتفاعل كيميائي ضوئي* يحدث بوساطة أشعة UVA بحيث يتولّف الدواء مع بروتين النسيج ليكوِّن مستضداً antigen. وقد تستديم التفاعلات لمدة سنوات بعد سحب الدواء؛ عادةً ما تكون إكزيمائية.

الحماية المجموعية Systemic protection كَمُقابِل لتطبيق الدواء على المساحة المُعَرَّضة، ينبغي أخذها بعين الاعتبار عندما تفشل الإجراءات الموضعية. قد تكون مضادات الملاريا مثل *هيدروكسي الكلوروكين* فعالةً، لمدة قصيرة، في الطفَح الضوئي المتعدد الشكل وفي الذئبة الحُمامية الجلدية.

السورالينات Psoralens (المستحصَلَة من فاكهة الليمون citrus ونباتات أخرى)، مثل الميتوكسالين methoxalen، تُستعمل *لتحريض* التفاعلات الكيميائية الضوئية في الجلد. فبعد الإعطاء الموضعي أو المجموعي للسورالين psoralen والتعريض اللاحِق لأشعة UVA يحدث تفاعل حمامَويّ erythematous بدرجة أعمَق من حرق الشمس الاعتيادي وقد لا يصل إلى مستواه الأعظمي إلا بعد 48 ساعة (يبلغ حرق الشمس إلى ذروته أثناء 12 – 24 ساعة). يجري تنشيط الخلايا الميلانينية melanocytes ويحدُث التَصبُّغ على مدى الأسبوع التالي. يُستخدَم هذا الفعل لإعادة تصبُّغ المساحات المُزالَة التَصبُّغ المشوَّهة كالبُهاق vitiligo عند الأشخاص ذوي الجلد الأسوَد.

يتأثَر السورالين psoralen بوجود أشعة UVA مع الدَنا DNA، مكوِّناً مَثنويات الثيمين thymine dimers، ويُثبِّط تخليق الدَنا DNA (وتستخدَم المعالجة بالسورلين psoralen مع أشعة UVA (PUVA) على نحو رئيسي في الصدفية الوخيمة (مرض يتصف بزيادة تمايُز proliferation البَشرة)، وفي لِمفوما الخلايا التائية الجلدية.

تفاعلات ضائرة وخيمة Severe adverse reactions يمكن أن تحدث مع السورالينات والإشعاع فوق البنفسجي، ويتضّمن زيادة اختطار سرطان الجلد (بسبب التطفيرية mutagenicity الموروثة inherent في فعلها)، وسرطان الأعضاء التناسلية الذكرية، والسادّ cataracts وتشيخ الجلد السريع وترهله؛ وتستخدم المعالجة بوساطة المختصين فقط.

يُحَرِّض التعرُّض المُزمن Chronic exposure لضوء الشمس التجعُّد wrinkling والاصفرار بسبب التبدّلات في النسيج الضام الجلدي. وكثيراً ما تُستخدَم شبيهات الراتين retinoids في محاولة عَكْس بعض هذه التبدُّلات النسيجية.

مواد متنوعة MISCELLANEOUS SUBSTANCES

حالات الطبقة القرنية Keratolytics تُستعمل لتحطيم النسيج غير المرغوب، مثل الثآليل warts والقرون corns. ولابدَّ من توضيح الحرص الشديد على تجنُّب التقرُّح ulceration. وتتضمن حالّات الطبقة القرنية حمض ثلاثي كلور الأسيتيك trichloroacetic acid، وحمض الساليسيليك salicylic acid والكثير غيرها. ويُعَدّ الريزورسينول resorcinol والكبريت sulpher حالّات تقرُّن خفيفة وتستخدم في العُدِّ (حب الشباب) acne.

السكوالان Squalane يُعَدّ هيدروكربوناً مُشبَّعاً غير ذواب في الماء ولكنه يذوب في الشحم. ولذا يَنفَذ إلى الجلد، ويُعَدّ سواغاً لإيتاء العوامِل الدوائية؛ يقاوم الماء ويستخدَم في السَلَسْ incontinence وفي الوقاية من قرحات الفراش bed sores. يوجد في المستحضرات المختلطَة.

حمض الساليسيليك Salicylic acid قد يُحَسِّن من نجاعة الستيرويد الموضعي في الاضطرابات المفرطة التقرّن hyperkeratotic.

القطرانات Tars هي مُطَهِّرات خفيفة ومضادات للحكة

وتُثبِّط التَقرُّن keratinisation بطريقة صعبة الفهم. وهي مأمونةً بتراكيزها المنخفضة وتستخدَم في الصدفيّة. يَحدُث التحسُّس الضوئي معها. وثمّة مستحضرات كثيرة جداً، عادة ما تحتوي موادَّ أخرى، مثل مرهم قطران الفحم وحمض الساليسيليك؛ وكثيراً ما يفيد إضافة الستيرويد الكظري إليه.

الإيكثامول Ichthammol هو الناتج عن تقطير قطراني كبريتي للسمك المستحاثّي الأحفوري (يستحصل من Tyrol النمساوية)؛ له تأثير أضعف من قطران الفحم.

أكسيد الزنك Zinc oxide يقدِّم تأثيرات قابضة خفيفة، وحائلة barrier وإطباقية.

الكالامين Calamine بالأصل هو كربونات الزنك التي تكتسب لونها القرنفلي الأحمر الوردي من أكسيد الحديديك ferric المُضاف. تمتلك فعلاً قابضاً خفيفاً وتستخدم كمسحوق مُعَفِّر وفي الدهونات المخفوقة والزيتية. ولها قيمة محدودة.

اليوريا Urea تستعمل موضعياً للمساعدة في إماهة الجلد في السُماك ichtyosis.

مُنَفِّرات الحشرات Insect repellents، ومثال ذلك، مضادات البعوض، والقراد، والبراغيث، مثل الديت deet (ثنائي إيثيل التولواميد diethyl toluamide)، وثنائي ميثيل فثالات dimethyl phthalate. تُطبَّق على الجلد وتطرد الحشرات بتبخرها أساساً. ويجب تطبيقها على الجلد المكشوف كلّه، وفي أحيان كثيرة على الملابس أيضاً لإنجاز غرضها (يَضُرّ بعضها بالمصنوعات البلاستيكية وإطارات النظارات). ويتحدد أمد تأثيرها بمعدّل تبخرها (درجة حرارة الجلد والمحيط)، وبغسلها (التعرّق، المطر، الغمر بالماء). ويمكن أن تسبب تأثيرات أرجية وسامة، ولاسيّما مع طول الاستخدام. يُمتَص حوالي 10%. وببساطة، يُعَدّ السواغ الذي تُطبَّق به هاماً أيضاً، ويجري تطوير مادة مقبولَة تُنجز تأثيراً أطوَل من بضعة ساعات. ولكن البديل الذي يَنشُر مبيد الحشرات في البيئة يسبب تلوثاً عاماً وقَتلاً غير مُميِّزاً للحشرات، ولا يُعَدّ مقبولاً. وتُعَدّ الإجراءات البيئية الانتقائية ضد بعض الحشرات، مثل البعوض، عمليةً في أحيان كثيرة.

يمكن استعمال بنزوات البنزيل على الملابس؛ تُقاوِم الغسل لمرة أو مرتين.

التفاعلات الدوائية الجلدية الضائرة

Cutaneous adverse drug reactions

غالباً ما تسبب الأدوية المطبَّقة موضعياً أو المأخوذة مجموعياً أطفاحاً rashes. تتخذ هذه الأطفاح أشكالاً مختلفة وقد يُحدث الدواء نفسه أطفاحاً مختلفة عند أفراد مختلفين.

يُعَدّ *التهاب الجلد التماسي الأرجي أو الهيوجي Irritant* إكزيمائياً وغالباً ما يُحدَث بتأثير مضادات المكروبات، والمخدرات الموضعية، ومضادات الهيستامين الموضعية، ويزداد شيوعاً بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. وغالباً ما يكون بسبب السواغ الذي يُطَبَّق فيه الدواء الفعال، ولاسيما الكريم.

إن التفاعلات تجاه الأدوية المعطاة مجموعياً هي حُمامية erythematous على نحو شائع، وهي مثل تفاعلات الحصبة measles، أو القرمزية scarlatina أو الحمامى المتعددة الأشكال erythema muliforme. ولا تُقَدّم حلاً مفيداً للسبب. وكثيراً ما تحدث أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن قد تتأخر بعض التفاعلات المناعية لعدة شهور.

ولدى المصابين بمتلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) اختطارات زائدة للتفاعلات الضائرة، التي غالباً ما تكون وخيمة.

يمكن أن تَتبدَّل الأدوية وتبقى المشكلات السريرية الكئيبة نفسها ومثال ذلك: مريض يَنشأ لديه طَفَح؛ يتناوَل أقراصاً مختلفة كثيرة؛ فما الدواء الذي سبَّب له الطفح، وما الذي ينبغي فعله حيال ذلك؟ إن الجواب ليس إيقاف جميع الأدوية ببساطة، ويُعتَقَد أن واقع القيام بفعل ذلك، غالباً ما يُكَلِّف بعض الشك عن حاجة المريض لهذه الأدوية في المقام الأول. تُستبعَد جميع الأدوية القيِّمَة والقوية جداً من الاستعمال الإضافي على أرضيات غير كافية إجمالاً. فالحاجة إلى بعض الدلائل الإرشادية واضحة ولكن لا توجد مجموعة بسيطة من القواعد التي يمكنها تغطية هذا الموضوع المعقد[8].

---

[8] Hardie R A, S avin J A 1979 Britich Medical Journal: 1935, to whom we are grateful for this quotation and

ينبغي طرح الأسئلة التالية في كل حالة:

- هل يمكن استبعاد أمراض جلدية أخرى؟
- هل تتوافق التبدلات الجلدية مع السبب الدوائي؟
- ما الدواء الأكثر نـزعةً للمسؤولية؟
- هل توجد اختبارات إضافية جديرة بالاهتمام؟
- هل هناك حاجة إلى أي معالجة؟

إن هذه الأسئلة بسيطة ومضللة وخادعة ولكن غالباً ما تكون الإجابات صعبة.

الأطفاح الدوائية النوعية

DRUG – SPECIFIC RASHES

يمكن تمييز بعض الملامح حول الأطفاح الدوائية النوعية أو المُميِّزة الناتجة عن التناول الجموعي للأدوية على الرغم من التبايُن الكبير، وذلك كما يلي:

العُدّية والبَثْرية Acne and pustular: ومثال ذلك، الكورتيكوستيرويدات، والأندروجينات، والسيكلوسبورين، والبنسيلّينات.

التهاب الأوعية الأرجي Allergic vasculitis: ومثال ذلك، السّلفوناميدات، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والثيازيدات، والكلوربروباميد chlopropamide، والفِنيتوين phenytoin، والبنسلين، والريتينويدات retinoids.

التأق Anaphylaxis: أوساط تبايُن الأشعة السينية x-ray، البنسلّينات، مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتسين ACE inhibitors.

شبيه الفقاع الفقاعي Bullous pemphigoid: الفروسيميد frusemide (والأدوية الأخرى المتعلّقة – بالسلفوناميد)، مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين I، البنسلامين، البنسلين، المعالجة بأشعة PUVA.

الإكزيمة Eczema: ومثال ذلك، البنسلينات، والفينوثيازينات phenothiazines.

التفاعلات النمشية exanthematic/البقعة الحطاطية maculopapular تُعَدّ الأكثر تكراراً؛ يبدأ الطفح نموذجياً على الجذع على نحو لا يشابه الطَفَح الفيروسي الظاهر؛ ويستثنى الوجه نسبياً. قد يؤدي الاستخدام المستمر للدواء إلى احمرار الجلد erythroderma. ويشيع حدوث التفاعلات حوالي اليوم التاسع من المعالجة (أو في اليوم 2 – 3 عند المرضى المُعَرَّضين سابقاً)، مع أن البدء قد يتأجل حتى بعد إكمال المعالجة؛ وتتضمَّن المُسبِّبات مضادات المكروب، ولاسيمّا البنسلين، والسلفوناميدات ومشتقاتها (مشتقات السلفونيل يوريا، الفروسيميد furosemide ومدرات الثيازيد البولية). تعود الأطفاح الحصبية الشكل morbiliform (الشبيهة بالأكياس المذنبة measles) نموذجياً بإعادة التعرُّض للدواء.

الحمامى المتعددة الأشكال Erythema multiforme: ومثال ذلك، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والسلفوناميدات، والباربيتورات، والفِنيتوين.

الحمامى العَقِدة Erythema nodosum: ومثال ذلك، السلفوناميدات، ومانعات الحمل الفموية، والبرازوسين prazosin.

التهاب الجلد التقشري Exfoliative dermatitis and واحمرار الجلد erythroderma: الذهب، الفنيتوين، الكارباماز يبين carbamazepine، الآلوبورينول allopurinol، البنسلينات، مضادات الذُّهان، الإيزونيازيد isoniazid.

الأطفاح الثابتة Fixed eruptions هي أطفاح معاودة في المقر نفسه، وحول الفم غالباً، ومع كل إعطاء للدواء: ومثال ذلك، الفينول فثالين phenolphthalein (دواء مُليِّن مستخدَم ذاتياً)، والسلفوناميدات، والكينين (في الماء المقوي tonic)، والتتراسيكلين، والباربيتورات، والنابروكسين naproxen، والنيفيديبين nifedipine.

تساقط الشعر Hair loss: ومثال ذلك، الأدوية المضادة للسرطان السامة للخلية cytotoxic، الأسيتريتين acitretin، ومانعات الحمل الفموية، والهيبارين، الستيرويدات الأندروجينية (عند النساء)، فالبروات الصوديوم، الذهب.

فرط الأشعار Hypertrichosis: الكورتيكوستيرويدات، السيكلوسبورين، الدوكسازوسين doxasosin، المينوكسيديل minoxidil.

---

classification.

الطفح الحزازاني ***Lichenoid eruption***: ومثال ذلك، محصرات المستقبلات البيتا β، والكلوروكين، والثيازيدات، والفروسيميد **frusemide (furosemide)**، الكابتوبريل **captopril**، الذهب، الفينوتيازينات.

الذئبة الحمامية ***Lupus erythematosus***: ومثال ذلك، الهيدرالازين **hydralazine**، الإيزونيازيد **isoniazid**، البروكايناميد **procainamide**، الفنيتوين، مانعات الحمل الفموية، السلفاسالازين **sulfasalazine**.

الفرفرّية ***Purpura***: ومثال ذلك، الثيازيدات والسلفوناميدات، ومركبات السلفونيل يوريا **sulphonylureas**، وفينيل البوتازون، والكينين. ويُحَرِّض البنسلين التهاب الشعيرات الدموية **capillaritis** (التهاب الجلد الفرفري المُتصبِّغ).

التحسس الضوئي ***Photosensitivity***: راجع ما سبق.

الفقاع ***Pemphigus***: ومثال ذلك، البنسلاّمين والكابتوبريل **captopril**، والبيروكسيكام، والبنسلين، والريفامبيسين.

الحكة غير المتصاحبة مع *الطفح* ***Pruritus***: ومثال ذلك، مانعات الحمل الفموية، والفينوتيازينات، والريفامبيسين (تفاعل ركودي صفراوي **cholestatic**).

التصبُّغ ***Pigmentation***: ومثال ذلك، مانعات الحمل الفموية (الكَلَف **chloasma** ضمن التوزّع المتحسِّس للضوء)، والفيتوثيازينات، والمعادن الثقيلة، والأميودارون **amiodarone**، والكلوروكين (تصبُّغ الأظافِر والحَنَك **palate**، إزالة تصبُّغ الشعر)، والمينوسيكلين **minocycline**.

الصدفية ***Psoriasis*** قد تتفاقم باللّيثيوم ومضادات الملاريا.

الشبيهة بتصلب الجلد ***Scleroderma – like***: البليوميسين **bleomycin**، فالبروات الصوديوم، ملوِّثات التريبتوفان **trtytophan contaminants** (متلازمة الألم العضلي بكثرة اليوزينيات).

داء المصل ***Serum sickness***: الغلوبرلينات المناعية **immunoglobulins** والمنتجات الدموية الأخرى المُعَدِّلة للمناعة.

متلازمة ستيفن جونسون ***Stevens – Johnson syndrome*** وتقشر الأنسجة البشروية المتموِّتة السمي[9]: ومثال ذلك، مضادات الاختلاج، والسلفوناميدات، والأمينوبنسيلينات **aminopenicilins**، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية و**NSAIDs** من زمرة الأُوكسيكام **oxicam**، والألوبورينول **allopurinol**، والكلورميزانون **chlormezanone**، والكلورتيكوستيرويدات.

الشرى الوذمة الوعائية ***Urticaria and angioedema***: ومثال ذلك، البنسلينات، ومثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين، والذهب، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية ومثال ذلك الأسبرين، والكودايين **codeine**.

يبدأ *الشفاء* ***Recovery*** على نحو عام بعد سحب الدواء المُسبِّب خلال بضعة أيام، ولكن قد لا تتحسَّن التفاعلات الحزازانية **lichenoid** بعد عدة أسابيع.

التشخيص Diagnosis. قد يعطي التاريخ الدوائي للمريض مفاتيح التشخيص. وتكون التفاعلات أكثر شيوعاً أثناء المعالجة الباكرة (أيام) مقارنة مع ما يحدث بعد شهور من تناول الدواء. ويُعَد التشخيص بإعادة إعطاء الدواء (تحريض **challenge**) مأموناً مع الأطفاح الثابتة **fixed eruptions**، وليس مع غيرها ولاسيّما عندما تكون جزءاً من تأثير مُعَمَّم مثل التهاب الأوعية **vasculitis**. تُعد اختبارات اللطخة **patch** واللطخة الضوئية **photopatch** مفيدة في التهاب الجلد التماسي، بإعادة إحداث العملية المُسَبِّبة ولكن ينبغي إنجازها من قبل الخبراء المختصين فقط. إذ يمكن في أحيان كثيرة إعادة إحداث الأطفاح الثابتة للدواء بلطخة اختبارية من الدواء فوق المقر المُصاب سابقاً.

أما الاختبارات داخل الجلد **intradermal** فتأتـي بجميع مشكلات الأرجية تجاه الأدوية، ومثال ذلك، الاستقلاب، والتوليف مع البروتين، والتأق القاتل (راجع الفصل 8).

المعالجة Treatment. أزل السبب؛ استخدم تطبيقات التبريد **cooling** ومضادات الحكّة؛ استخدمْ مُحصِر المستقبلة

---

[9] Roujeau C-J et al 1995, New England Journal of Medicine 333:1600.

الهيستامينية H_1 مجموعياً للشرى الحاد؛ اعط الستيرويد الكُظري للحالات الوخيمة.

رصد المأمونية SAFETY MONITORING

ينبغي رصد بضع أدوية شائعة الاستعمال في الاضطرابات الجلدية على نحو نظامي من أجل الآثار الضائرة (المجموعية الرئيسية). وهذه تتضمَّن:

الأسيكلوفير Aciclovir (كرياتينين البلازما)

الآزاثيوبرين Azathioprine (تعداد الدم ووظيفة الكبد)

الكولشيسين Colchicine (تعداد الدم، كرياتينين البلازما)

السيكلوسبورين Ciclosporin (كرياتنين البلازما)

الدابسون Dapsone (وظيفة الكبد، وتعداد الدم والخلايا الشبكية reticulocytes)

الميثوتريكسات Methotrexate (تعداد الدم، ووظيفة الكبد).

أشعة *PUVA* (وظيفة الكبد، والأضداد المضادة للنواة *antinuclear antibodies*)

شبيهات الراتين الأرومانية Aromatic retinoids (وظيفة الكبد، وشحوم البلازما).

الاضطرابات الجلدية الفردية

Individual disorders

عندما يكون الجلد رطباً جَفِّفهُ؛ ورَطِّبهُ إذا كان جافاً. تتضمَّن هذه النصيحة العامة حقيقة كافية من المفيد ترديدها. ويُعَدّ التطبيق مرة أو اثنتين في اليوم ضرورياً عادةً ما لَم يُملِ الحسّ العام غير ذلك.

لا يُقصَد من (الجدول 3.16)، إعطاء معالجة كاملة حتـــى لأكثر الحالات الجلدية شيوعاً، ولكنه مجرّد إشارة إلى أسلوب معقول.

قد تتطلّب العداوى الثانوية للآفات غير العدوائية عادةً إضافة مضادات مكروب موضعية أو مجموعية.

وقد يتطلب الأمر استعمال للمسكنات، والمُركّنات sedatives أو المهدئات tranquillisers في الحالات المؤلمة أو المزعجة، عندما يَشتَدّ المرض بالانفعال emotion أو القلق anxiety.

مستحضرات الاستعمال على الجلد Formulations for use on the skin. يوجد في المملكة المتحدة حوالي 280 مستحضراً للوَصف الطبـــي في زمن كتابة هذا الكتاب (مع استبعاد التفاوتات الصغرى التـــي يتاح الكثير منها بالبيع المباشر للعموم). ومن غير العملي إعطاء أكثر من مجرّد دليل عام للاختيار. وسوف ينتقي الأطباء مجالاً معتدلاً من المنتجات ويشرعون في معرفتها جيداً.

الصدفية PSORIASIS

يوجد في الصدفية تكاثر زائد (×10) للخلايا البشروية اللامتمايزة والتهاب البشرة والأدمة dermis. إن نتيجة الأعداد الزائدة من الخلايا القرنية horn cells التـــي تحتوي الكيراتين الشاذ هي عدم تشكُّل طبقة متقرِّنة stratum corneum طبيعية. تستعمل الأدوية من أجل ما يلي:

- إزالة الكيراتين (حَلّ الكيراتين).
- تثبيط انقسام الخلية.

يُنقص المطرِّي مثل الكريم المائي الالتهاب. ويمكن إزالة الخلايا المتكاثرة بمستحضر الأنترالين *dithranol* (مضاد للتفتُّل antimitotic) المطبق بمضبوطية على الآفات (ولكن ليس على الوجه) لمدة ساعة واحدة ثم يزال؛ تبدأ بنسبة 0.1% وتُزاد إلى 1%. يتوافر الأنترالين dithranol في أُسس كريمية أو عجينة لاسار Lassar's paste (وهذه المستحضرات لا يُعيض بعضها عن الآخر). ويستخدَم يومياً حتـــى اختفاء الآفات؛ يُعَد مُهَيِّجاً irritant للجلد الطبيعي ويُلَوِّن الجلد والأقمشة. تُعَدّ مستحضرات القُطران أبدال أقل فعالية، ويشيع استخدامها لصدفية الفروة[10].

---

[10] ولكن ليس بدون اختطار. لقد شوهد رجل عمره 46 عاماً كان يعالج من الصدفية بالكورتيكوستيرويدات الموضعية والضوء فوق البنفسجي UV والقطران tar، يشتعل باللهب في فناء المستشفى. وقد بدأت حلقة صغيرة من النار فوق الثُلْمَة القَصِّيَّة sternal notch ببضعة سنتيمترات مطوِّقة عنقه. وقد اشتَعَل المريض فجأة. وقد اعترَفَ بإشعاله سيجارة مباشرةً قبل اشتعال النار التـــي كان مسارها متطابقاً مع توزُّع القطران على جسمه. Fader D J et al 1994 New England Journal of Medicine .330:1541

الجدول 3.16: خلاصة معالجة الاضطرابات الجلدية

الحالة	المعالجة	التعليقات
العُدّ (حب الشباب) Acne	انظر النصّ	
الثعلبة Alopecia		
(1) الصلع الذكري الشكل male pattern baldnes	(1) من المفيد تجريب المينوكسيديل minoxidil موضعياً عندما يرتبك المريض من الصلَع. يمكن تحرّي إعادة نمو الشَعَر التي تصل حتى 50% ولكن قلّما تُعَدّ هامة تزويقياً.	يلاحظ معظم المرضى الذين يتناولون المينوكسيديل فموياً لفرط ضغط الدم، بعض النمو الزائد للشعر. قد يعمل بتأثير مُحدث للتفتُّل mitogenic على الجريبات الشعرية. تحدُث الاستجابة في خلال 4–12 شهر: أقطع المعالجة إذا لم تحصل على نتيجة في عام واحد.
(2) الثعلبة البقعية alopecia areata	(2) الفيناستيريد finasteride بالفَم (2) على الرغم من الضائقه، غالباً ما تُعَدّ الحالة محدودة ذاتياً. وقد استجاب بعض الأفراد لأشعة PUVA أو للتحسيس بالتماس المُحَرِّض بالديفينسيبرون diphencyprone.	
التهاب الجلد الهربسي الشكل Dermatitis herpetiformis	يُعَد الدابسون فعالاً على نحو نموذجي في خلال 24 ساعة، أو السلفابيريدين sulfapyridine. إن المعالجة المطوَّلة ضرورية، ويمكن للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين gulten أن يُساعد.	مضادات الحكة موضعياً عند الحاجة؛ لا تفيد السلفوناميدات الأخرى؛ لا يكون التأثير المفيد نتيجةً للفعل المضاد للمكروب. يعقد الميتهيموغلوبين في الدم المعالجة بالدابسون dapsone.
الإكزيمة Eczema		
النازّة الحادة Acute weeping	دَهونات (أسيتات الألمنيوم، والكالامين)، الضمادات الرطبة أو النقوعات soaks (كلوريد الصوديوم، فوق منغانات البوتاسيوم)؛ كريم كورتيكوستيرويد موضعي أو الدّهون، مع مضاد المكروب إذا كانت مُنعدية.	أزل السبب ما أمكن. غالباً ما تُثار بالصابون. يمكن إضافة مضادات الحكة (غير مضادات الهيستامين أو المخدرات الموضعية) إلى الدهونات، والكريمات أو المعاجين pastes.
تحت الحادة subacute	تُعَدّ المطرّيات emollients عماد المعالجة. كريم أو معجون أكسيد الزنك، مع حالّ تقرُّن خفيف عند وجود ثخانة جلدية (يُضاف حمض الساليسليك أو قطران الفحم)؛ ومرهم كورتيكوستيرويد	لم تُبرهَن منفعة حمض الجامولينك (Epogam)، وزيت زهرة الربيع المسائي).
المزمنة، مع آفات ترسفية جافة	حالّات التقرُّن والكريمات المرطِّبة والمطرّيات؛ كورتيكوستيرويد موضعي	ضع في الحسبان المعالجة الضوئية (PUVA)، الآزاثيوبرين azathioprine أو السيكلوسبورين في مقررات علاجية قصيرة، من أجل التهاب الجلد المزمن الوخيم.
التهاب الجلد التقشري Exfoliative dermatitis	عامل خالب chelating إذا كان السبب معدناً ثقيلاً. كريمات تبريد ومساحيق موضعية. وكورتيكوستيرويد مجموعي إذا كانت الحالة وخيمة.	
الشعرانية Hirsutism عند النساء	في الحالات الوخيمة: الحبة المانعة للحمل التوليفية إستروجين/بروجيستين progestogen: أو سيبروتيرون cyproterone مع إيثينيل	الأساليب التزويقية الموضعية: النَتف بالشَمْع أو بالتحليل الكهربي electrolysis. النَتف (الكيميائي)، مثل، حمض الثيوغليكوليك، وسَلفيد

الحالة	المعالجة	التعليقات
الجدول 3.16: (تابع)		
	إيستراديول (Dianette). ويستخدَم السبيرونولاكتون، والسيميتيدين.	الباريوم وتُعَد إزالة الشعر بالليَزر باهظة ونتائجها مُؤقتة.
فرط التعرُّق Hyperhidrosis	تُنقص القابضات astringents إنتاج العرق، ولاسيّما كلوريد الألمنيوم السداسي الماء aluminiun chloridehexahydrate (20%) في الكحول الإيثيلي (95%). وقد تُساعد مضادات المسكارين (موضعياً أو مجموعياً) ويمكن إنجاز تراكيز موضعية مرتفعة بالإرحال الأيونـــي iontophoresis. ويُعَدّ قطع الودي المحدود ضرورياً أحياناً؛ تتضمن المضاعفات فرط التعرُّق التعويضي في مكان آخر. تُنجَز الهدأة المؤقته في خلال (16 أسبوعاً) بحقن ذيفان السُّجُقية boutulinum toxin، الأكثر فعالية في الإبط axilla.	المعالجة أفضل نظرياً منها في الممارسة؛ فحجم العرق يُخَفِّف التطبيقات الموضعية؛ وتُنتِج الرائحة المُميِّزة بفعل الجراثيم، لذا تحتوي مزيلات الروائح deodorants مضادات المكروب أكثر من المواد التـي تُنقص إنتاج العَرَق.
السُّماك الشائع Ichthyosis vulgaris	المطرّيات لإماهة الجلد وتنعيمه، مثل المرهم الاستحلابـــي والكريمات التـــي أساسها اليوريا urea، مثل calmurid. وقد تحتاج أنواع المرض الوخيمة للأسيتريتين acetretin.	تجنُّب إزالة الشحم من الجلد، بالمنظفات المنـــزلية مثلاً.
العداوى Infections	انظر النصّ	
المَذَح Intertrigo	دَهونات التنظيف والمساحيق. غالباً ما يساعد الكورتيكوستيرويد المُخَفَّف مع الكريم المضاد للمبيضة anticandidal.	للتطهير، والتزليق ولإنقاص الاحتكاك.
داء هجرة اليرقات Larva migrans	الألبندازول Albendazole (جرعة مفردة) أو الثيابندازول thiabendazole موضعياً.	
الحزاز المسطَّح lichen planus	مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي القوي (نادراً المجموعي)	قد يكون سببه دوائياً، مثل الفينوثيازين أو مضاد الملاريا
الحزاز البسيط Lichen simplex (التهاب الجلد العصبـــي)	مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي؛ اشرَح حلقة الخَدش scrach – الحكة itch للمريض	غطّ الآفة لِمَنْع الخدش بُعصابة طبية مثلاً، فكثيراً ما تكسِر الحلقة المعيَبة
الذئبة الحمامية Lupus erythematosus (المؤثِّرة في الجلد)	لأبدّ من الحماية من الضوء. الستيرويد القشري القوي موضعياً أو داخل الآفة. هيدروكسي كلوروكين أو الميباكرين mepacrine. رصد السميّة الشبكية مع المعالجة الطويلة الأمد. وتتضمن العوامل الأخرى الأورانوفين auranofin، والأسيتريتين acetretin ويفيد الثاليدوميد في حالة الذئبة الحمامية التثليجية الوخيمة chiblain LE	المرض مجموعي، ولكن الذئبة الحمامية القرصية discoid لا تمتلك مظاهر مجموعية.

الجدول 3.16: *(تابع)*

الحالة	المعالجة	التعليقات
الخباثات Malignancies	يمكن معالجة **التقران السَعفي actinic keratoses وداء بوين Bowen's disease** (السرطانة الوَسفية داخل البشرة) بالـ 5-فلورويوراسيل (يُتوقَّع تهييج الجلد) أو المعالجة بالبرد cryotherapy ويُعَد الإميكيمويد imiquimoid بديلاً موضعياً مُمْكناً. وقد تستجيب الآفات الشديدة للمعالجة بالتقرية بالضوء photodynamic: يُحَسَّسُ الجلد باستخدام مُشتَقّ هيماتوبرفيرين موضعي، ومثال ذلك، حمض الأمينوليفولينيك ويُشَعّ بالضوء المرئي أو بمصدر ليزَر. ويُفضَّل علاج **لمفوما الخلايا التائية الجلدية Cutaneous Tcell lymphoma** في مراحلها الباكرة تحفظيّاً؛ وغالباً ما تُنَظِّف أشعة PUVA الآفات لبضعة شهور أو سنوات؛ وتتضمن البدائل الخردَل الآزوتـي nitrogen mustard موضعياً، مثل الكارموستين carmustine وقد يستجيب مرض احمرار الجلد للرحلان الضوئي photopheresis (المداواة الكيميائية الضوئية خارج الجسم)	
التهاب الجفن الهامشي Marginal blepharitis (بالكائنات الحية المتنوعة)	مرهم يحتوي الستيرويد الكُظري ومُضاد مكروب.	يمكن أن تكون الأرجية سبباً لاستدامة غير ملائمة للمرض ويلزم علاجها.
طفح الحفاظ Nappy rash	الوقاية: حرِّر الحفاظات المتكررة الاستعمال بالصوابين، والمنظفات والأمونيا ammonia بالشطف. بَدِّلها على نحو متكرر واستخدم كريماً مطرِّياً، مثل الكريم مائي لحماية الجلد. وتفيد الحفاظات المُكلفة الوحيدة الاستعمال. الشفاء: للطفح الخفيف: كريم الزنك أو دهون الكالامين، مع ما ذكر سابقاً للتو. وللوخيم: الستيرويد الكظري موضعياً، مع مضاد المكروب	
داء القمل Pediculosis (القمل) (قمل الرأس، والجسم، والأعضاء التناسلية)	البيرميثرين Permethrin، أو الفينوثرين Phenothrin، أو الكرباريل carbaryl أو الميلاثيون melathion؛ (مضادات الكولينستيراز، مع اعتماد المأمونية على الاستقلاب الأسرَع عند الإنسان مقارنة مع الحشرات، وعلى الامتصاص القليل.	عادةً إجراء تطبيقين يَفصل بينهما 7 أيام لقتل القمل من البيوض التـي تنحو من الجرعة الأولى.
الفقاع وشبيه الفقاع Pemphigus and pemphigoid	يمكن معالجة الحالات الأخَفّ من الفقاع بالدابسون dapsone أو بتوليف النيكوتيناميد nicotinamide والتراسيكلين. وينبغي استخدام الستيرويد الكظري؛ والكابتات المناعية	إن النظافة العامة والتغذية العامة هامّة جداً.

الجدول 3.16: (تابع)

الحالة	المعالجة	التعليقات
	الأخرى، مثل الآزاثيوبرين azathioprine، وmycophenolate mofetil لتوفير الستيرويد الكظري؛ والذهب gold.	
التحسس الضوئي Photosensitivity	انظر النصّ	
النخالية الوردية Pityriasis rosea	مضادات الحكة والمطرّيات وفق ما هو ملائم	المرض مُحَدِّد ذاتياً.
الحكة Pruritus	انظر النصّ	
الصدفية Psoriasis	انظر النصّ	
تقيُّح الجلد الغنغريني Pyoderma gangrenosum	تعد الكورتيكوستيرويدات المجموعية فعالة عادةً. ويمكن استخدام كابتات المناعة، مثل السيكلوسبورين لتأثيرها المُوَفِّر للستيرويد. ويستجيب بعض المرضى للدابسون، والمينوسيكلين أو الكلوفازيمين clofazimine.	
العُدّ الوردي Rosacea	التراسيكلين؛ المترونيدازول، فموياً أو موضعياً.	يُثير الكورتيكوستيرويد التورُّد flushing فيسيء إليه. الإستروجينات للتورّد (البيغ) الإياسي menopausl flushing.
الجرَب Scabies (حَلَمُ الجَرَب/القارمة الجربية Sarcoptes scabiei)	البرميثرين permethrin كريم جلدي. وضع بالحسبان المونوسلفيرام monosulfiram أو بنـزوات البنـزيل في حالات المقاومة. البديل: الإيفيرميكتين ivermectin (جرعة مفردة) ولاسيما للفاشيات في المجتمعات المُغلَقة. الكروتاميتون crotamiton أو الكالامين للحكة الثمالية.	طبِّق على جميع أفراد المنـزل، والعائلة القريبة أو المجاورة. بدِّل الثياب الداخلية وأغطية السرير بعد التطبيق.
التهاب الجلد المَثّي Seborrhoeic dermatitis: قشرة الرأس dandruff (نخالية الرأس Pityriasis capitis)	شامبو مناسب مع البيريثيون pyrithione، سلفيد السيلينيوم selenium sulphide أو قطران الفحم؛ شامبو بالكيتوكونازول ketoconazole في الحالات الأوخم وقد يكون دَهون الكورتيكوستيرويد ضرورياً أحياناً. وتساعد حالات التقرُّن، مثل Cocois عند وجود التوسُّف.	
الشرى Urticaria	انظر النصّ	
التآليل الفيروسية Viral warts	جميع المعالجات مُخَرِّبة وينبغي تطبيقها بدقّة. المعالجة بالتبريد cryotherapy (نتروجين سائل). حمض الساليسيليك 12% في الكولوديون collodion يومياً. ويوجد الكثير من المستحضرات الكاوية (الحالة للتقرّن) الأخرى، مثل الدهون أو هلامة حمض الساليسيليك وحمض اللاكتيك. وللتآليل الأخمصية الفورمالدهيد أو الغلوتارالدهيد؛	قد تعمل المعالجات اللاجراحية بفتح الثُؤلول بحيث يُمتَص الفيروس، وتنشأ له أضداد فيُرفض الثؤلول مناعياً. وغالباً ما تختفي التآليل عفوياً.

الجدول 3.16: *(تابع)*

الحالة	المعالجة	التعليقات
	والبودوفيلّين podophyllin (مضاد للتفتُّل antimitotic) للثآليل الأخمصية والشرجية التناسلية اتّبع تعليمات المُصنّع بدقّة كبيرة، وعندما تفشل إحدى المعالجات الموضعية يمكن تجريب نمط مختلف. يُعَدّ الإيميكيمود imiquimod الموضعي بديلاً من أجل الثآليل التناسلية. وهو مهيِّج وباهظ الثمن.	
البُهاق Vitiligo	لا توجد معالجة مأمونة ويعوّل عليها. إنّ الميثوكسالين methoxaalen أو السورالين psoralen، موضعياً أو مجموعياً، مع التعرض اليومي لأشعة UVA (PUVA) يُعَدّ ساماً، وغير فعال عند القوقازيين. حاجبات أشعة الشمس Sunscreen لحماية المساحات المنـــزوعة الصباغ وإنقاص تصبُّغ الجلد المحيط بها.	ربما يكون مرضاً مناعياً ذاتياً autoimmune. ملاحظة: اختطار مُعتَمد على الجرعة لسرطان الخلية الوسفي squamous cell cancer مع أشعة PUVA.
اللويحات الصفراء الجفنية Xanthelasma palpebrarum	تطبيق حمض ثلاثي كلور الأستيك trichloracetic acid بحرص بوساطة "عود برتقال".	أرصد شحوم البلازما.
التهاب الجلد بالأشعة السينية X-ray dermatitis	المُطرّي والكورتيكوستيرويد الموضعي المُخفّف.	

الستيرويد الكُظري الموضعي Topical adrenal steroid ينقص انقسام الخلية البشروية، ويمكن لتطبيقه، ولاسيما تحت الضمادات الإطباقية أن يكون فعالاً جداً، ولكن لابد من زيادة الجرعات (التراكيز) وقد يكون الارتداد rebound الذي قد يعقب سحب الدواء وخيماً. لذا لا يتوجب أبداً استخدام الكورتيكوستيرويد القوي إلاّ للآفات على الفروة scalp، والأكُفّ والأخمصين. وينبغي تجنب إعطاء الكورتيكوستيرويد *المجموعي*، لأن ذلك يحتاج إلى جرعات مرتفعة لتثبيط المرض، الذي يميل للمعاودة بطريقة أقل ثباتاً عندما تُسحَب المعالجة، وهذا ما يجب عمله أيضاً لتجنب مضاعفات المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد.

يُعَدّ الكالسيبوتريول *calcipotriol* والتاكالسيتول *tacalcitol* مضاهئين للكالسيتريول calcitriol وهو الشكل الطبيعي الأكثر فعالية للفيتامين D (الفصل 38). ويبدو أن استعمالهما موضعياً يُعَدّ فعالاً بمقدار الأنثرالين dithranol والكورتيكوستيرويد. ويُثبِّطان تكاثر الخلية ويحثان على تمايزها. ومع أنهما أقل تأثيراً على الكالسيوم من الكاليستيريول، فقد يرفع استخدامها الزائد تركيز الكالسيوم البلازمي.

يؤدي الفيتامين A (ريتينولات retinols) دوراً في الوظيفة الظهارية epithelial ويثبِّط مُشتَق حمض الريتينويك وهو الأسيتريتين acitretin (Neotigason، فموياً) فرط التقران الصدفيّ لمدة 4 – 6 أسابيع. وينبغي استخدام الأسيتريتين بمقررات علاجية (6 – 9 شهور) مع فواصل (3 – 4 شهور). وهو **ماسِخ teratogenic**، مثل المشتقات الأخرى للفيتامين A. يجب إعلان الاحتياطات الصارمة للاستخدام عند النساء، المحتمل أن يحمِلن بالأطفال، من قِبل المُصنِّع ويجب اتباعها، وتتضمّن مَنع الحمل لمدة سنتين بعد إيقاف تناول هذا الدواء لأنه يُختزَن في الكبد والدهن ويُطلَق على مدى شهور عديدة.

يبلغ العمر النصفي البلازمي 3 شهور. ويمكنه أن يسبب سمية خطيرة أخرى (راجع الفيتامين A، الفصل 38). إن التازاروتين tazarotene، وهو شبيه الراتين الموضعي، قد ينفع قليلاً في الصدفية الخفيفة ولكنه مُهَيِّج irritant.

إن الضوء فوق البنفسجي B فعّال في الصدفية القطْرَوِيَّه guttate psoriasis ويقوِّي تأثيرات العوامل الموضعية مثل الكالسيبوتريول والأنثرالين dithranol. ويُستَخدَم السورالين *psoralen* متبوعاً بالضوء فوق البنفسجي (PUVA) في الحالات الوخيمة (راجع السورالينات Psoralens).

مُناهضات حمض الفوليك Folic acid antagonists مثل الميثوتريكسات، يمكن أيضاً أن تثبِّط الفعالية البشروية مؤقتاً وكذلك يفعل السيكلوسبورين، ولكنها سامة جداً بالاستخدام ما لم تكُن الصدفية أو التهاب المفاصل المصحوب معها مُسَبِّبان للعجز، ويُحبَّذ أن يكون المرضى قد تجاوَزوا سنوات الإنجاب.

يتضح من هذا المخطَّط التمهيدي الوجيز أن معالجة الصدفية تتطلَّب حِكمة جديرة ويعتمد الاختيار على جنس المريض، وعمره ووخامة الحالة. وربما يُعَدّ توليف أشعة UVB والأنثرالين dithranol الأكثر مأمونيةً. وعندما تكون الصدفية متوسطة إلى وخيمة فإن تدوير المعالجات، مثل أشعة UVB مع الأنثرالين dithranol، وأشعة PUVA مع الأسيتريتين، وأشعة UVB مع الأنثرالين dithranol وهكذا، قد يساعد في إنقاص التأثيرات غير المرغوبة لأي معالجة منفردة.

العُدُّ (حب الشباب) ACNE

ينتُج العدُّ عن الوظيفة المضطربة للجريب الشعري الزهمي pilosebaceous حيث يشكِّل الكيراتين الشاذ والزهم sebum (الذي يُعَدّ إنتاجه بسبب أندروجينـــي) حُطاماً يسدّ فتحة الجريب follicle. وتستَعمِر *البروبيونية العُدِّية Propionibacterium acnes* هذا الحُطام. ويُطلِق الفعل الجرثومي حموضاً دهنيةً من الزهم (الشحم) sebum.

تستخدم المعطيات التالية بطريقة تدريجية وانتقائية عندما يصبح المرض أوخم؛ قد يحتاج الأمر إلى التطبيق لمدة تصل حتـــى 6 شهور:

- المستحضرات *الحالة للتقرّن Mild keratolytic* (المتقشِّر، المقشور) الخفيفة لا تحصر الأقنية الشعرية الزهمية، مثل بيروكسيد البنـــزويل benzoyl peroxide، والكبريت sulphur، وحمض الساليسيليك، وحمض الآزيلايك azelaic acid.
- *المعالجة المضادة للمكروب الجموعية والموضعية Systemic or topical antimicrobial therapy* (التتراسيكلين، المينوسيكلين، الإريثروميسين، بجرعة منخفضة)، تستخدَم لشهور (تبدأ الاستجابة بعد شهرين). ولا تُعَدّ المقاومة الجرثومية مشكلة؛ وسبب المنفعة هو تثبيط تحلُّل الشحوم الجرثومي للزهم sebum، الذي يولِّد الحموض الدهنية الالتهابية. وقد حدث ارتفاع ضغط داخل القحف وضعف الرؤية مع استخدام التتراسيكلين.
- *مشتقات الفيتامين Vitamin A* (حمض الريتينويك) تُنقِص إنتاج الزهم والتَقَرُّن. ويُعَدّ الفيتامين A ماسخاً.
- *التريتينوين tretinoin* (Ratin – A) يُطَبَّق موضعياً (بدون التوليف مع حالات كيراتينين أخرى). قد يُعَزِّز سرطان الجلد المُحَرَّض بأشعة UV. وينبغي تجنب التريتينوين في الطقس المشمس وعند الحوامل. وتُشاهَد المنفعة في خلال 10 أسابيع تقريباً. قد يكون الأدابالين *Adapalene*، وهو شبيه الراتين التخليقي، أفصل تحمّلاً.
- الإيزوتريتينون *Isotretinoin* (Roaccutance) (العمر النصفي 15 ساعة) يُعَدّ فعالاً جيداً (في مساق علاجي من 12 – 16 أسبوع)، ولكنه معروف كماسِخ خطير؛ ينبغي أن يخصص استخدامه عموماً للحالات الكيسية cystic الوخيمة وكذلك المُكوّرَة conglobate، حين تفشَل المعالجات الأخرى. وهو متاح في مراكز متخصِّصَة فقط. وينبغي قياس شحوم الدم الصيامية قبل المعالجة وفي أثنائها (قد يرتفع الكوليستيرول والغليسيريدات الثلاثية). وينبغي إعلام النساء اللاتـــي من المحتمل أن يتعرضن للحمل، جيِّداً عن هذا الاختطار، واختبار الحمل قبل بدء المعالجة واللجوء لمنع الحمل قبل أربعة أسابيع من استعمالها وأثناء استعمالها وبعد

إيقاف استعمالها بأربعة أسابيع[11]. وقد يعقبُ استخدام الإيزوتريتينون تبدّلات في المزاج واكتئاب وخيم.

- *المعالجة الهرمونية Hormone therapy*. الغَرَض هو إنقاص إنتاج الأندروجين أو التأثير باستخدام، (1) الإستروجين، لتثبط الإنتاج الوطائي/النخامي الموجِّه للغدد التناسلية gonadotrophin، أو (2) المضاد الأندروجيني (السيبروتيرون cyproterone). إن الإستروجين وحده هو معالجة بدئية للسيطرة على العدّ عند النساء، إذ إن الاستخدام الدوري لمانع الحمل الفموي الذي يحتوي 50 مكروغراماً من الإستروجين يُنهي إفراز الزهم sebum بمقدار 40%. أما توليف الايثينيل إستراديول والسيبرويترون (Dianette) فموياً فهو فعال أيضاً عند النساء (له تأثير مانع للحمل، وهذا مرغوب لأن السيبروتيرون قد يُؤنِّث (يُخنِّث) feminize الجنين الذكر).
- ينبغي **عدم** استعمال الكورتيكوستيرويد الموضعي.

الشرى URTICARIA

الشرى الحاد Acute urticaria (جاء الاسم من تشابهها مع لسعة القراص، *Urtica*) والوذمة الوعائية *angioedema* عادةً ما يستجيبان جيداً لمضادات الهيستامين على المُستَقبِلَة H_1، مع أن الحالات الوخيمة تُفَرَّج على نحو أسرَع باستخدام الأدرينالين (إبينفرين) (حقن الأدرينالين 1 ملي غرام/مل: 0.3 - 0.1 مل، تحت الجلد S.C). وقد نحتاج إلى الكورتيكوستيرويد المجموعي في الحالات الوخيمة.

قد تتعزّز انتبارات weals الشرى عند بعض الأفراد بالمحرِّض الفيزيائي، كالاحتكاك (كتوبية الجلد dermo-raphism)، والحرارة والبرودة. وقد يُحَرِّض التمرين الإنتبارات، ولاسيمّا على الجذع العلوي (الشرى الكولينيرجية cholinergic). قد تتطلب حالات الشرى الفيزيائية توليفاً من ضواد المستقبلة H_1 وH_2 على نحو كامل لإحصار التأثيرات الوعائية للهيستامين، الذي يسبب البيغ أي التورُّد flushing وانخفاض ضغط الدم. وعادةً ما يُعَدّ السيبروهيبتادين cyproheptadine الاختيار المفضّل كمضاد للهيستامين ولكنه يسبب النعاس drowsiness.

وعادةً ما يَستجيب *الشرى المزمن chronic urticaria* لمضاد الهيستامين على المستقبلة H_1 ذي الخواص المركنة sedating المنخفضة، مثل السيتيريزين cetirizine أو اللوراتادين loratadine. يُعَدّ التيرفينادين فعالاً أيضاً، ولكنه قد يسبب اضطراب نظم القلب الوخيم عندما تتعدى الجرعة ما هو موصى به أو عندما يُعطى مع أدوية (أو عصير الكريب فروت) تثبِّط استقلابه.

قد لا تستجيب *الوذمة الوعائية الوراثية*، المعْوزة لمثبط الإستراز C_1- (مثبط المُتَمِّمة) لِمضادات الهيستامين أو الكلورتيكوستيرويد ولكن تستجيب فقط *للبلازما الطازجة المجمَّدة* أو لرُكازة المثبِّط C_1- المذكورة وهو الأفضل. وقد يؤدي التأجيل في بدء المعالجة إلى الوفاة بالوذمة الحنجرية (جرِّب الأدرينالين "ابينيفرين" بالعضل في الحالات الوخيمة). ويمكن أن يكون الأندروجين (ستانازول، دانازول) فعالاً للوقاية الطويلة الأمد.

العداوى الجلدية SKIN INFECTIONS

العداوى الجرثومية السطحية Superficial bacterial infections، مثل، القوباء impetigo، والإكزيمة هي عادة عداوى عنقوديه أو عقدية. تُعالج بمضاد المكروب لأقل من أسبوعين وتطبَّق مرتين يومياً بعد إزالة الجُلَب (قشور crusts) التـي تمنع إتاحة الدواء بمستحضر بوفيدون، أي اليود مثلاً. وتحتاج الحالات الشديدة جداً لمعالجة مجموعية.

ويفضَّل *حمض الفوسيديك* والموبيروسين *fusidic acid and mupirocin* موضعياً (لأنهما لا يستخدمان اعتيادياً للعداوى المجموعية مِمّا يقلّل من نشوء ذراري مقاومة للدواء

---

[11] يُقيِّم اختطار العيب الولادي عند أطفال النساء اللواتـي كنَّ يتناولن الإيزوتريتينوين isotretinoin أثناء الحمل بحوالي 25%. أجرِيَت آلاف الإجهاضات عند مثل هؤلاء النسوة في الولايات المتحدة الأمريكية. ويرجّح أن مئات من الأطفال المتضرِّرين قد ولدوا بالفعل. ولم يكن هناك أدنـى شك بوجود وَصْف غير مسؤول لهذا الدواء، للحالات قليلة الوخامةً مثلاً. إنّ حقيقة بقاء دواء ذي تأثير وخيم كهذا وإتاحته والسماح به، قد يُعزى لنجاعته العالية.

مما يخفف العواقب الوخيمة). ويستخدم أيضاً الفراميسيتين framycetin والبوليميكسينات. يمكن أن يسبب امتصاص النيوميسين من جميع المستحضرات الموضعية *إصابةً خطيرة* للعصب القحفي الثامن. وهو أيضاً مُحَسِّس بالتماس.

تفضَّل المطهرات antiseptics الموضعية (مثل الكلورهيكسيدين chlorhexidine) وتكون المقاومة الجرثومية أقل كمشكلة.

ويمكن لتوليف مضاد المكروب مع الكورتيكوستيرويد (لكَبْت الالتهاب) أن يكون مفيداً للإكزيمة العدوائية الثانوية.

تُعَدّ أرجية التماس *contact allergy* من **مساوئ disadvantages** مضادات المكروب وكذلك نشوء *الكائنات الحية المقاومة* (التـي قد تسبب العدوى المجموعية والموضعية). وقد يرجع فشل الاستجابة لنشوء أرجية التماس (التـي قد تُقنّع بالكورتيكوستيرويد).

لا تنتفع قرحات الساق العدوائية عموماً من مضادات المكروبات الطويلة الأمد على الرغم من الاستفادة من المترونيدازول عندما تكون القرحة كريهة الرائحة بسبب الاستعمار بالكائنات الحية السلبية الغرام Gram.

يُفَضَّل المُطَهِّر (مع ضماد واقي بالضغط) عند الحاجة إلى المعالجة المضادة للمكروب.

قد يشفى *حاملوا العنقوديات الأنفية Nasal carriers of stophylococci* (غالباً مؤقتاً) بالموبيرون mupiron أو النيوميسين موضعياً مع الكلورهيكسيدين chlorhexidine.

العداوى الجرثومية العميقة Deep bacterial infections، مثل الدمامل boils، لا تتطلّب معالجةً مضادةً للمكروب عموماً؛ وإن تطلّبت فتكون المعالجة مجموعيةً. يتطلّب التهاب الهَلَل cellulites (التهاب النسيج الضام الرخو الخلالي) معالجةً كيميائيةً مجموعية بدئياً بِبَنــزيل البنسيلين والفلوكلوكزاسيلين.

تعالَج *الحروق العدوائية Infected burns* بأحد أنواع مضادات المكروب، ومنها سلفاديازين الفضة والموبيروسين mupirocin.

العداوى الفطرية Fungal infections؛ يمكن للفطر الجلدي dermatophyte السطحي أو عداوى المبيضة candida المكتنفة للجلد فقط أن تعالَج بالإيميدازول الموضعي (ومثال ذلك، الكوتريمازول، والميكونازول). تكتنف النخالية المبرقشة pityriasis versicolor، وهي عدوى الخميرة yeast، الجذع عند الفتيان البالغين على نحو أوّلي؛ وقلّما تستجيب للايميدازولات imidazoles ولكن مستحضرات التيربينافين terbinafine أو سلفيد السيلينيوم selenium sulphide الموضعية فعّالة؛ قد تتطلب العدوى الوخيمة استعمال الإتراكونازول itraconazole مجموعياً. ويتطلّب غزو الشعر والأظفار بالفطر الجلدي وكذا الفُطار mycosis العميق معالجةً مجموعية؛ أما التيربينافين فهو الدواء الأكثر فعالية. ولكن التيربينافين وكذلك الغريزوفولفين غير فعالان ضد الخميرة yeast، والبديل هو الإتراكونازول يمكن استعمال الإتراكونازول itraconazole كمعالجة قصيرة متكرِّرة أسبوعاً كل شهر ولمدة 3 – 4 شهور؛ وهو أقل فعالية ضد الفطور الجلدية من التيربينافين.

العداوى الفيروسية Virus infections. مضادات الفيروس الموضعية: الأسيكلوفير acyclovir (acyclovir). (راجع الفصل 14). يستخدم الأسيكلوفير مجموعياً للعداوى الوخيمة جداً، مثل الإكزيمة الهربسية eczema herpeticum.

العدوى الطفيلية Parasite infection. مبيدات الطفيليات الموضعية (راجع الجدول 3.16 من أجل التفاصيل).

تطهير الجلد وتنظيفه Disinfection and cleansing of the skin. تستخدَم مواد كثيرة جداً بحسب الحالات:

- *لتحضير الجلد قبل الحقن for skin preparation prior to injection*: الإيثانول أو الكحول الإيزوبروبيلي isopropyl alcohol.
- *للتطهير for disinfection*: أملاح الكلورهيكسيدين، الكاتيون الفاعل بالسطح (خافض للتوتر السطحي) cationic surfactant (سيتريميد cetrimide)، الصابون الناعم، البوفيدون، أي اليود (اليود المعقّد مع البوليفينيل بيروليدون)، مشتقات الفينول (الهيكساكلوروفين، الترايكلوزان)، وبيروكسيد الهيدروجين.

James M 1996 Isotretinoin for severe acne. (A patient's experience.) Lancet 347: 1749
Kalka K et al 2000 Photodynamic therapy in dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology 42: 389–413
Kaplan K P 2002 Chronic urticaria and angioedema. New England Journal of Medicine 346: 175–179
Nousari H C, Anhalt G J 1999 Pemphigus and bullus pemphigoid. Lancet 354: 667–672
Paus R, Cotsarelis G 1999 The biology of hair follicles. New England Journal of Medicine 341: 491–497
Price V H 1999 Treatment of hair loss. New England Journal of Medicine 341: 964–973
Rittmaster H 1997 Hirsutism. Lancet 349: 191–194
Rivers J K 1996 Melanoma. Lancet 347: 803–806
Robert C, Kupper T S 1999 Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. New England Journal of Medicine 341: 1817–1828
Rudikoff D, Lebwohl M 1998 Atopic dermatitis. Lancet 351: 1715–1720
Roujeau J C, Stern R S 1994 Severe adverse cutaneous reactions to drugs. New England Journal of Medicine 331: 1272–1285
Russell-Jones R 2001 Shedding light on photopheresis. Lancet 357: 820–821
Stern R S 1997 Psoriasis. Lancet 350: 349–353
Williams H 2002 New treatments for atopic dermatitis. British Medical Journal 324: 1533–1534

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Brown S K, Shalita A R 1998 Acne vulgaris. Lancet 351: 1871–1876
Callen J P 1998 Pyoderma gangrenosum. Lancet 351: 581–585
Chew A-L, Bashir S T, Maibach H I 2000 Treatment of head lice. Lancet 356: 523–524
Chosidow O 2000 Scabies and pediculosis. Lancet 355: 819–825
Diffey B 2000 Has the sun protection factor had its day? British Medical Journal 320: 176–177
Fine J-D 1999 Management of acquired bullous skin diseases. New England Journal of Medicine 333: 1475–1484
Friedman P S 1998 Allergy and the skin. 11 — Contact and atopic eczema. British Medical Journal 316: 1226–1229
Gibbs S, Harvey I, Sterling J et al 2002 Local treatments for cutaneous warts: systematic review. British Medical Journal 325: 461–464
Greaves M W, Sabroe R A 1998 Allergy and the skin. 1 — Urticaria. British Medical Journal 316: 1147–1150
Greaves M W, Wall P D 1996 Pathophysiology of itching. Lancet 348: 938–940
Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. Lancet 356: 1505–1511

القســم الرابــع

الجهــاز العصبــي

NERVOUS SYSTEM

17

الألم والمُسكِّنات

Pain and analgesics

الألم بؤس تام، وهو أفظع من الشرور المفرطة، لأنه يغلب الصبر كله
(الفردوس المفقود، جون ملتون 1674 - 1608).

الملخص

إن من أعظم الخدمات التـــي يمكن أن يقدمها الأطباء إلى مرضاهم هي المهارة المكتسبة في التدبير العلاجي للألم.

- الألم: ظاهرة الألم، التقييم السريري للمُسكنات، اختيار المُسكِّنات، معالجة المتلازمات الألمية، تشنج العضلات الملساء والمخططة، الألم العصبـــي والشقيقة.
- الأدوية في الرعاية الملطفة: السيطرة على الأعراض؛ الألم.
- المُسكِنات المخدرة أو الأفيونية، الناهضات، الناهضات الجزئية، المناهضات، المورفين والأفيُونيات الأخرى، تصنيف المُسكِنات حسب النجاعة، الاعتماد على الأفيون، الأفيُونيات المستعملة خلال الجراحة وبعدها، المناهضات الأفيونية.
- المُسكنات غير الأفيونية (مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs): راجع الفصل 15.

الألـــم Pain

الألم هو إحـــاس مزعج وغير سـار ومعاناة انفعَالية تترابط مع ضرر نسيجي فعلي أو كامن أو توصف بمصطلح الضرر damage[1]. يُتواسط الألم عن طريق ألياف عصبية نوعية إلى الدماغ الذي من خلال تقديره الواعي قد يحوِّره بعوامل متباينة.

تشمل كلمة غير "مزعج "Unpleasant مجالاً كاملاً من الشعور بالرفض disagreeable من كونه مجرد بؤس غير ملائم وكَرْب وقلق واكتئاب ويأس desperation، إلى الشفاء القصَّائي ultimate بالانتحار.[3,2]

- **الدواء المُسَكن Analgesic drug** هو دواء يفرج الألم الناجم عن أسباب متعددة ومثال ذلك الباراسيتامول والمورفين. والأدوية التـــي تفرج الألم الناجم عن سبب وحيد أو متلازمة الألم النوعية فقط مثل الأرغوتامين ergotamine (الشقيقة) والكربامازيبين (الآلام العصبية)، وثلاثي نترات الغليسيريل (الذبحة الصدرية) لا تصنف هذه الأدوية كمُسَكنات، وكذلك الستيرويدات القشرية كظرية التـــي تكبت الألم الالتهابـــي الناجم عن أي سبب.
- تصنف **المُسَكنات Analgesics** إلى مسكّنات **مخدرة narcotic** (التـــي تفعل في الجهاز العصبـــي المركزي وتسبب النعاس، مثل: الأفيُونيات) إلى مسكنات غير مخدرة non-narcotic (ذات الفعل المحيطي بصفة رئيسية، مثل الديكلوفيناك).
- **الأدوية المُساعدة Adjuvant drugs** هي الأدوية المستعملة إلى جانب المُسَكنات في التدبير العلاجي للألم. وهي ليست مُسكنة بحد ذاته، فهي قد تحوِّر الإدراك المصاحب للألم الذي يجعل الألم أسوأ (القلق، الخوف، الاكتئاب)[4]، ومثالها

---

[1] Merskey H et al 1979 Pain terms a list with definitions and notes on usage. Pain 6:249.

[2] Melzack R, Wall P 1982 The challenge of pain. Penguin, London.

[3] Loeser J D, Melzack 1999 Pain: an overview. Lancet 353: 1607.

[4] Tricyclic antidepressants may reduce morphine.

الأدوية النفسانية التأثير، أو قد تحور الأسباب المستبطنة مثل تشنج العضلات الملساء أو العضلات الإرادية.

المبدأ العام هو أن المعالجة الأفضل للعَرَض تكون بنـــزع السبب المطبق، ولكن يستحيل أن يحصل هذا غالباً مما يتطلب تفريجاً عرضياً للألم بدواء مُسكن.

يعدُ الألم العرض الأشيع الذي يجعل المرضى يشاهدون الطبيب. لا تعنـــي الشكوى بأن هناك حاجة للمُسكِن، يحتاج الطبيب للتدبير العلاجي للألم إلى معرفة ماذا حدث في نَفْسِ المريض وجسمه.

يتطلب التدبير العلاجي الأمثل من الطبيب أن يمتلك بنية فضولية للذي حدث في نفس المريض

وجسمه.

- يدبّرُ *الألم الحاد* على نحو أولي (وليس على نحو متغير)، بالأدوية المُسكِنة.
- غالباً ما يتطلب *الألم المزمن* أدوية مُساعدة بالإضافة إلى تدابير غير دوائية.

تُختار المُسكِنات وفقاً لسبب الألم ووخامته.

ظاهرة الألم Phenomenon of pain

لفهم ظاهرة الألم يجب أن نقبل النقاط الآتية:

- يمكن أن يحدث الألم من دون إصابة نسيجية أو مرض بيِّن واضح ويمكن أن يستمر بعد التئام الأذية.
- يمكن أن تحدث أذية نسيجية خطيرة دون ألم.
- يعدُ الانفعَال (القلق، الخوف، الاكتئاب) مُصاحباً متلازماً للألم ويستطيع أن يحوِّر شدة الألم والاستجابة السلوكية للضحية victim.
- ثمة عمليات هامة في مُستَقْبلَة الأذية الواردة afferent nociceptive (راجع ما سيأتـــي) والدفعات impulses الأخرى في الحبل النُخاعي والدماغ.

إن تقدير الألم بأنه معاناة حسية وانفعَالية (عاطفية affective) سمح للأطباء السريريين بإدراك أن تلبية شكوى الألم تلقائياً بالوصفة prescription وحدها ليس استجابة ملائمة، وثمة الكثير دائماً الذي يتطلب التسكين أكثر من المُسَكنات[5]. لا يعدُ الألم موضوعاً للتحليل من قبل الطبيب (والشرح للمريض) الذي ربما يُفرَّج بسبب نقص الإدراك. ويبرر ذلك بأن الأطباء لم يقدموا التفريج الكافي للألم الوخيم (بعد الجراحة، الرعاية الملطفة في السرطان المتقدم) بسبب خيارهم السيئ وفرط الاستعمال وأيضاً نقص الاستعمال (هام أيضاً) للأدوية، وبعلاقاتهم المعيبة مع مرضاهم.

المظاهر المختلفة من الألم

THE VARIOUS ASPECTS OF PAIN

الألم ليس إدراكاً بسيطاً، وهو ظاهرة أو متلازمة معقدة، والمكون الوحيد الذي ذكرته التقارير هو الحس الفعلي بالألم.

يمتلك الألم أربع مظاهر رئيسية تتجلى بمدى مختلف في كل حالة:

حس الألم[6] Nociception ينجم عن الإصابة النسيجية (رضح، التهاب) التـــي تسبب إطلاق وسائط كيميائية تفعِّل مُستَقْبِلات *الأذية* (دافعات الأذية) *nociceptors*، التـــي تعرف بأنها مُستَقْبِلَات قادرة على التمييز بين المنبهات الضارة والمنبهات العديمة الضرر في النسيج. لقد افترض بأن مستقبلة الألم لا تتكون من بنية هيستولوجية نوعية وحيدة، ولكن ثمة تفعيل للنهايات عديمة الميالين unmyelinated في الجلد، والعضلات والمفاصل والأحشاء ونقل للمعلومات من الألياف الميالينية الرقيقة (A-delta) والألياف اللاميالينة (C) على الحبل النُخاعي والدماغ. لذا لا يعدُ حس الألم ناجماً عن تنبيه مفرط لمستقبلات اللمس أو المُستَقْبِلَات الأخرى على سبيل المثال. يشارك عدد من المُستَقْبِلَات التـــي استُعرفت بوسائل تشريحية، وفيزيولوجية وكهربائية وفاماركولوجية مع مُستَقْبِلَات الأذية، التـــي تتضمن الأسيتيل كولين، والبروستاغلاندين E، والمُستَقْبِلَات الأدرينية، و-5 هيدروكسي تريبتامين، والغلوتامين، والبراديكينين والأفيون والأدينوزين. قد تنطلق لجائن ligands هذه المُستَقْبِلَات في المحيط من العصبونات أو قد تكون من منشأ عصبونـــي.

---

5 Twycross R G 1984 Journal of the Royal College of Physicians of London 18:32.

6 باللاتينـــي: عامل ضار –noxa: إصابة.

إدراك الألم Pain perception ينتج إدراك الألم بحسب مدخول مُسْتَقْبِلَة الأذية إضافة إلى طراز من الدفعات impulses مختلفة التواتر والشدة من المُسْتَقْبِلاَت المحيطية الأخرى، مثل مُسْتَقْبِلاَت الحرارة والمُسْتَقْبِلاَت الميكانيكية التــي تختزل عتبة الاستجابة فيها عبر المُسْتَقْبِلاَت الكيميائية. تتم هذه العمليات في الدماغ حيث تعبر الدفعات التثبيطية المحورة لتنظم المدخول الوارد المستمر. قد يحدث الألم دون حس الألم (بعض الآلام العصبية[7]) ولا يسبب حس الألم الغائب ألماً، يعتقد أن معظم الألم هو حالة سيكولوجية غالباً ما يسبقه سبب فيزيائي.

المعاناة suffering هي نتيجة للألم ونتيجة نقص فهم المرضى لمعنــى الألم؛ وتتشكل من القلق والخوف (لاسيّما في الألم الحاد) والاكتئاب (لاسيّما في الألم المزمن)، الذي سوف يصيب شخصيات المرضى واعتقاداتهم حول أهمية الألم، فمثلاً قد يكون لمجرد تأخير العطلة أو الموت أو العجز المستقبلي مع فقد الاستقلالية. إن الاكتئاب هو المساهم الرئيسي ولكّن علاجه يشبه الحالات العاطفية الأخرى المُصاحبة للألم.

السلوك الألمي Pain behaviour يتألف من ثلاثة مظاهر، ويتضمن السلوك الذي يُفسر من قبل الآخرين كألم مبيّن عند الضحية، مثل المظاهر المباشرة والواضحة كتعابير الوجه، والتململ، وطلب العزلة (أو الصحبة)، وأخذ الدواء، ويتطور في الألم المزمن كذلك الخصام querulousness، والاكتئاب، واليأس despair والانسـحاب الاجتـماعي.

لذا من المفيد التمييز بين الألم الحاد (الحادث الذي يمكن التنبؤ بنهايته) والألم المزمن (الوضع الذي لا يمكن التنبؤ بنهايته كثيراً)، أو أنه ينتهي مع الحياة نفسها.

يقوم الطبيب السريري بتحديد أهمية هذه البنود items لكل مريض والمعالجة المباشرة وفقاً لذلك. قد تكون المُسَكِنات، وربما لن تكون بالضرورة، حجر الأساس في المعالجة، قد يحتاج إلى الأدوية المُساعدة (اللامسكنة)، وإلى المعالجة اللادوائية (الإشعاع، الجراحة).

أنماط الألم TYPES OF PAIN

الألم الحاد acute pain يعرَّف بأن مدته أقل من 3 أشهر، وينتقل بالأساس عبر الألياف دلتا –A الموصلة ولكن تكتنف الألياف –C الموصلة لمدى أقل، ويمتلك مدخل مُسْتَقْبِلَة الأذية الرئيسي (الرضح الفيزيائي، التهاب الجنبة، احتشاء عضل القلب، القرحة الهضمية المثقوبة). يدرك المرضى بأن الألم عابر، وأحياناً يكون ذا تهديد وخيم ويستجيب المرضى وفقاً لذلك. يعدُ الألم عرضاً يمكن التعامل معه بالأدوية وبأسلوب فعال ومن دون تردد. وحقناً عند الضرورة، وبالوقت نفسه يجري تحديد المرض المسبب. سوف يتفاوت القلق المرافق بحسب وخامة الألم، ولاسيما بحسب ما يعنيه للمريض سواء انتهى الألم بالشفاء الذي يحدث قريباً، أم بجراحة مهددة للحياة أم كان سابقاً للموت أو الإقعاد invalidism. يعتمد اختيار الدواء على تقييم الطبيب السريري لهذه العوامل. ما زال حقن المورفين morphine بارز الأهمية منذ أكثر من 100 عام بسبب فعَاليته العالية كمضاد لاستقبال الألم ولتأثيراته المضادة للقلق، لم تقم الأفيونات الحديثة بنبذ المورفين وهجره.

الألم العصبــي Neuropathic pain يتبع ضرر الجهاز العصبــي. يكون الألم الحاد بدون مدخول مُسْتَقْبِلَة الأذية nociceptive input الواردة في بعض الآلام العصبية أقل حساسية للأدوية ما لم يكن الوعي مخمداً، وإن أي ألم حاد ناكس متواتر مثل ألم العصب الثلاثي التوائم، يطرح مشكلات في التدبير العلاجي ويكون أكثر قرباً للألم المزمن.

الألم المزمن Chronic pain يُنقل على نحو رئيسي بالألياف من النمط C الموصلة (ولمدى أقل بالألياف دلتا –A السريعة التوصيل). ويفضل مراعاته كمتلازمة[8] وليس كعرض (راجع ما سبق) لأنه مجموعة من الآلام المتباينة المديدة، التــي غالباً ما تتشارك مع المظاهر الانفعَالية والسلوكية. يتجلى بمُسْتَقْبَل كئيب للضحية التــي ترى مسبقاً بأنه لا يوجد فرار من المعاناة، ويمثل هذا سبباً لمشكلات التدبير العلاجي المديدة

---

[7] الألم العصبــي Neuralgia هو شعور بتوزع الألم في العصب المحيطي.

[8] مجموعة من الأعراض والعلامات تتميز بأنها لا تمتلك السبب ذاته دائماً (باليونانــي: syn: معاً، *dramein*: يركض).

التـــي تختلف عن الألم الحاد. يمكن أن تشتد المعاناة والاضطرابات العاطفية وقد تكونَ نتائج التدبير العلاجي العسير مطولة وخطيرة عند المرضى. غالباً ما تكون المُسَكِنات غير كافية، وتكسب الأدوية المُساعدة بالإضافة إلى المعالجة غير الدوائية أهمية زائدة. وعلى الرغم من أن الاعتماد يعدُ مشكلة أقل من أن يُخاف منها، فإن الاستعمال المستمر للأفيونيات العالية النجاعة مثل المورفين والبيتيدين يفضل اجتنابه عموماً في الألم المزمن (ما عدا الرعاية الملطفة). ولكنا قد نحتاج ونستعمل الأفيُونيات المنخفضة النجاعة (كودين Codeine، ديكستروبروبوكسيفين dextropropoxyphene).

ينبغي اجتناب التهدئة وأن تكون المعالجة فموية إذا أمكن ذلك، يجب أن تكون التدابير مخططة لاجتناب الألم الاختراقي، قد تكون مُضادات الاكتئاب مفيدة غالباً. قد يحتاج للأدوية المنومة - المهدئة مثل البنـــزوديازبينات من أجل القلق ولكنها قد تحرّض على الاكتئاب.

يستعمل مصطلح *متلازمة الألم المزمن* للألم المستديم عند اختفاء المرض القابل للكشف، كما في نوبة ألم أسفل الظهر، الذي لا يستجيب بدرجة مميزة للمعالجة المعيارية بالمُسَكِنات. وسواء أكان الأساس عصبـــي المنشأ، أم نفسانـــي المنشأ، أم ثقافياً اجتماعياً فيجب عدم تدبيره بالمعالجة الدوائية المُكثفة. يجب أن تسحب المُسَكِنات الأفيونية التـــي تسبب الاعتماد وتستعمل الأدوية النفسانية التأثير مثل مُضادات الاكتئاب أو مُضادات الذُهان ويجب مراعاة المعالجة غير الدوائية التـــي تتضمن المعالجة النفسية.

الألم العابر Transient pain يتحرَّض بتفعيل مُستَقْبِلات الأذية nociceptors في الجلد والأنسجة الأخرى في غياب الضرر النسيجي. يتطور الألم العابر ليُحصن الإنسان من الضرر الفيزيائي من البيئة أو الإجهاد المفرط للأنسجة. إن الألم جزء من الحياة الطبيعية وهو ليس سبباً يدعو لطلب المساعدة الطبية. ويشكل جزءاً من إنتاج الألم العابر في التجارب الفيزيولوجية التـــي تتجلى بمفاهيم الألم التـــي تطورت.

آليات التسكين MECHANISMS OF ANALGESIA

النواقل العصبية الأفيونية الداخلية المنشأ Endegenous opioid neurotransmitters تشكل هذه النواقل في الحبل النُخاعي والدماغ *جهازاً مثبطاً للألم*، وهي تتفعل بمستقبلة الأذية والمدخولات inputs الأخرى (تتضمن المعالجات مثل تنبيه العصب بطريق الجلد، الوخز الإبري) وتتواسط تأثيراتها من خلال مُستَقْبِلات نوعية. يقي تفعيل المُستَقْبِلات الأفيونية من إطلاق المادة P (ناقل عصبـــي وهرمون موضعي يكتنف انتقال الألم) وتكون النتيجة تثبيط الانتقال الألمي. لقد ميزت بعض أنماط المُستَقْبِلات ولاسيما مُستَقْبِلات: مو μ (mu) وكابا κ (kappa)، ودلتا δ (delta)، حيث تكون اللجائن ligands على التوالي: metencephalin, endomorphins وdynorphins. أي الإندومورفينات، والميتانسيفالين، أو الدينورفينات.

تنتج الأفيُونيات *التخليقية* تسكيناً ألمياً بتنبيه الأفيُونيات الطبيعية في الجسم وبوجود أنماط مختلفة من المُستَقْبِلاَت تشرح الطُرز المختلفة للأفعَال. يعرض تعريف هذه المُستَقْبِلاَت وما دونها من أقسام الأمل في تصميم مُسَكِنات جديدة انتقائية ذات نجاعة عالية تخلو من المساوئ الموجودة في الأفيُونيات.

النالوكسون Naloxone. مناهض أفيونـــي تنافسي يرتبط مع المُستَقْبِلاَت الأفيونية ويحصرها ولكنه لا يمارس تأثيراً تفعيلياً. يمتلك النالوكسون ألفة عالية تجاه مُستَقْبِلاَت μ، ويسـيء للألم (السنـــبي)، قد يشرح هذا التأثير بحصار إتاحة الأفيُونيات الداخلية المنشأ إلى مستقبلاتها[9]. وهو لا يُحرض فرط التألم hyperalgesia أو الألم العفوي لأن المسارات الأفيونية تكون هادئة حتـــى تتفعل بمدخول مُستَقْبِلَة الأذية والمدخولات الواردة الأخرى.

بالإضافة إلى هذه الآليات الأفيونية، فإن السبل اللاأفيونية التواسط non-opioid مثل السيروتونين تعدُ هامة في الألم. وثمّة اقتراح بأن الآليات الأفيونية أكثر أهمية في الألم الوخيم الحاد، والآليات اللاأفيونية هامة في الألم المزمن، وقد يكون

[9] يبدو أن النالوكسون يسبب أيضاً ظاهرة بيروفات *pyrovats* (يمارسو المراسيم الدينية للمشي على النار) وذلك لتسريع سلامهم فوق الفحم الحار.

لذلك علاقة باختيار الأدوية.

مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs. عندما يصاب النسيج (من أي سبب) أو حتـــى لمجرد تنبيهه، يزداد تخليق البروستاغلاندين في ذلك النسيج. تمتلك البروستاغلاندينات فعلين رئيسين: فهي وسائط التهابية وتحسس النهايات العصبية أيضاً، تخفض عتبة الاستجابة للمنبهات الميكانيكية، (المضض الالتهابـــي) والكيميائية، وتسمح للوسائط الالتهابية الأخرى مثل الهيستامين، والسيروتونين والبراديكينين أن تشدد من تفعيل النهايات الحسية.

يمكن ببساطة للشيء الذي يقي من تخليق البروستاغلاندينات أن يكون فعّالاً في تفريج الألم الناجم عن أي نوع من الالتهاب، وهذا هو أسلوب عمل الأسبرين Aspirine ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. كان هذا الاكتشاف في 1971، إذ استعمل الأسبرين كثيراً في الطب منذ 1899[10]. تفعل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بتثبيط الأكسيجيناز الحلقي cyclo-oxygenase (راجع الفصل 15). ثمة بينة على أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفرج الألم عند وجود بعض الإصابة النسيجية مع عواقب التهابية، كما يحدث غالباً مع الألم. تفعل أيضاً على الجهاز العصبـــي المركزي (البروستاغلاندينات، على الرغم من اسمها، فهي تتخلق في جميع الخلايا عدا الكريات الحمراء) وربما يوجد مكون مركزي للتأثير المُسَكِن لمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs.

إن التأثير المُسَكِن والتأثير المضاد للالتهاب متوازيان، فمثلاً يفرج الأسبرين الألم بسرعة وبجرعات لا تنقص الالتهاب، وأما بدء تأثيره المضاد للالتهاب بالجرعات الأعلى فقد يكون بطيئاً. يعدُ الباراسيتامول مسكناً فعّالاً في الألم الخفيف بينما يكون تأثيره المضاد للالتهاب قليلاً في التهاب المفاصل على الرغم من تأثيره البارز في التورم ما بعد القلع السنـــي. تظهر مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى مزيجاً من الفروق في فعلها ضد الألم والالتهاب (راجع الفصل 15).

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids تخفّف جميع أنواع الالتهاب بالوقاية من تخليق البروستاغلاندين (فُسفوليباز A الذي يطلق حمض الأراكيدونيك، يتثبط مثل هذا التخليق بالليبوكورتين -1 (lipocortin–1) الذي ينتج استجابة للقشرانيات السكرية). قد يكون الاستعمال القصير الأمد ذا قيمة، بينما يعتري الاستعمال المديد العديد من المشكلات (راجع الفصل 34). يجب بوجه عام سحب الكورتيكوستيرويد بعد أسبوع واحد إذا لم تكن هناك منفعة.

عتبة الألم منخفضة The pain threshold تكون في القلق، أو الخوف، أو الاكتئاب، أو الغضب، أو الحزن، أو التعب، أو الأرق. وترتفع عتبة الألم بتفريج ذلك (بالتدابير الدوائية أو غير الدوائية) وبسبب تفريج الألم الناجم عن تدبير تلك المشكلات، ولما كان الانفعّال عاملاً هاماً في الألم فليس من المدهش أن تخفف أقراص الغُفل placebo tablets أو حقن الغفل الألم ولكن من مساوئها أنها تفقد تأثيرها بسرعة بسبب التكرار.

تتوضح أهمية معنـــى الألم للضحية بإصابات الحروب والحياة المدنية.

> الجندي المجروح الذي كان تحت نيران القذيفة لأسابيع، يعدُ جرحه شيئاً جيداً (فهو يعنـــي له نهاية الحرب) وترابط مع ألم أقل بالمقارنة مع المدنيين الذين يعتقدون بأن احتياجهم للجراحة هو كارثة[11].

لقد وجدت رغبة أقل للمُسَكِنات بين ضحايا إصابات المعركة مقارنة مع إصابات المدنيين. على العكس من ذلك فقد وجد أن المورفين morphine غير فعّال نسبياً في الألم التجريبـــي عند الإنسان، ربما لأن المورفين يفعل بشكل أفضل ضد الألم ولأن لفعله المضاد للألم أهمية انفعّالية للمريض.

مُسَكِنات جديدة New analgesics لقد طوِّرت بنجاح باختبارها على الحيوانات، ربما لأن الاستجابة الانفعّالية للألم

---

[10] يزعم دعاة الطب المتمم complementary (البديل) بأن الطب العلمي الاعتيادي لن يعترف بأي علاج، في الطب المتمم مثلاً، ما لم تُعرف طريقة تأثيره. وهذا ليس حقيقياً أن يكون طرز الفعل غير معروف، لأن الملاحظة التجريبية الموثقة مثل البينة العلمية تكون دائماً مقبولة.

[11] Beecher H K 1957 Pharmacological Review 9: 59.

التجريبـي عند الحيوانات تكون قريبة من استجابة الإنسان للمرض أو الإصابة العارضة. لا تحدث الاستجابة الانفعالية عموماً عند الشخص المتطوع volunteered الذي يخضع للتجارب المختبرية التـي يمكن أن تتوقف بأي زمن، وقد أُعتبر بالواقع بأن الغُفل يفرِّج في 3% من هذه الحالات.

التقييم السريري للمُسكنات

Clinical evaluation of analgesics

غالباً ما تجرى التجارب العلاجية في الألم الحاد على المرضى الذين يخضعون للجراحة البطنية أو لقلع الرحى السنية الثالثة، وفي الألم المزمن على الحالات الروماتزمية المزمنة. إن المرضى فقط هم الذين يستطيعون قول ما يشعرون، وأفضل ما يقاس به الألم هو استبيان questionnaire أو سُلم مضاهئ إبصاري visual analogue scale، وهو عبارة عن خط 10 سنتـي متر، تمثل إحدى نهايته الألم السيئ الذي يمكن أن يكون (الذي يحدده المرضى بالألم) والنهاية الأخرى بدون ألم، يَسم المريض الخط بالنقطة التـي تمثل شعوره بالألم بين هذين الطرفين، ويمكن كثيراً إعادة إنتاج هذه الطرق، ولما كان ما يمكن قياسه هو ما يشعر به المرضى فإن التجربة يجب أن تكون مزدوجة التعمية.

يجب أن يكون المراقبون observers الذين يسألون المرضى عن تفريج آلامهم (شدتها ومدتها) وعن التأثيرات الضائرة ثابتين ومُدربين. إذا سألت امرأة فتية حسناء فإن نسبة عالية من المرضى (من كلا الجنسين) يقبلون لتفريج الألم مقارنة بالسؤال نفسه لو وضع من قبل الرجل.

اختيار المُسكنات Choice of analgesics

مرتبة بنجاعتها السريرية[12]

RANKED BY CLINICAL EFFICACY

(راجع أيضاً ترتيب الأفيُونيات في الفصل 19).

الألم الخفيف Mild pain

- المُسَكِنات اللامخدرة أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مثل الباراسيتامول، إيبوبروفين، ديكلوفيناك[13]. (فصل 15). عندما تفشل هذه الأدوية المستعملة بمجال الجرعة الكاملة، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم المعتدل Moderate pain

- المُسَكِنات المخدرة (الأفيونية)، الأفيُونيات ذات النجاعة المنخفضة مثل الكودين، الديهيدروكودين، البروبوكسيفين، البنتازوسين.
- المعالجة المشتركة (توليفة) من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مع الأفيُونيات ذات النجاعة المنخفضة، إما بالمستحضر ثابت الجرعة الملائم للألم الحاد، أو المعالجة المنفصلة لإيجاد الجرعة المثلى لكل منهما، وهو الأفضل من أجل الألم المزمن على الرغم من أنه أقل ملاءمة.

عندما تفشل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم الوخيم Severe Pain

- الأفيُونيات العالية النجاعة مثل المورفين، والديامورفين، والبيتيدين، والبوبرينورفين buprenorphine. إضافة إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تكون مفيدة إذا كان هناك إصابة نسيجية إضافية مثل النقرس gout، والنقائل العظمية.

عندما تفشل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم الحاد الساحق Overwhelming acute pain

- الأفيُونيـات العالية النجاعة مع مهدئ/مزيل للقلق (ديازيبام) أو الفينوثيازينات المهدئة مثل الكلوربرومازين والليفوميبرومازين (ميثوتريميبرازين) (الذي يمتلك أيضاً تأثيراً

---

[12] Based on Twycross R G 1978 In: Saunders Cicely M (ed) The management of terminal disease. Arnold, London إن عمل هذا المؤلف ساهم كثيراً في هذا الفصل.

[13] لم يصنف الباراسيتامول في بعض الأحيان كمضاد التهاب لاستيرويدي وذلك لأن طرازه المضاد للالتهاب يختلف كثيراً عن معظم مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، أي، أنه مركزي وليس محيطي، كما لوحظ أن نجاعته المضادة للالتهاب ضعيفة في التهاب المفصل الروماتيزمي.

مسكناً).

لاحظ: قد تفيد الأدوية المساعدة (راجع أعلاه) في كل درجات الألم.

مُوالفة المُسكنات COMBINING ANALGESIS

يعدُ الاستعمال المتواقت لاثنين من المُسَكنات من طرازين مختلفين في الفعل رشيداً، وقد يعدُّ استعمال دوائين من الصنف نفسه/وآلية الفعل نفسها غير نافع، وقد لا ينفع ما لم يكن هناك فرق في التوكيد، فمثلاً فعل تسكيني وفعل مضاد للالتهاب (باراسيتامول مع الأسبرين). أو فرق في مدة الفعل؛ إنّ المريض الذي يتناول أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المديدة التأثير مثل النابروكسين naproxen (يستعمل مرة أو مرتين يومياً)، ينتفع بإضافة دواء أقصر مدة في السَوْرة الحادة acute exacerbation مثل إيبوبروفين، والباراسيتامول.

يمكن أن تنقص الأفيُونيات المنخفضة النجاعة فعّالية الأفيُونيات العالية النجاعة بالمنافسة الناجمة مع الأخيرة على مستوى المستقبلات. يستطيع أيضاً الناهض الجزئي (ناهض/مناهض) من الأفيُونيات مثل البنتازوسين مناهضة فعل الأفيُونيات الأخرى مثل الهيروين Heroin، وقد يحرض متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين على المُخَدرات.

التوليفات (المركبة) ثابتة النسبة

FIXED-RATIO (COMPOUND) COMBINATIONS

يقوم العدد الكبير من هذه التوليفات بصفة خاصة بملء فجوة النجاعة بين الباراسيتامول والمورفين. يجب أن يدرس الأطباء صيغة هذه المستحضرات قبل استعمالها. لقد تبين أن الكافيين يعزز التأثير المُسَكِن للأسبرين والباراسيتامول ويعجل من بدء التأثير ولكن يحتاج إلى 30 ميلي غرام، وربما إلى 60 ميلي غرام (وسطياً كوب من القهوة حوالي 80 ميلي غرام وكوب من الشاي حوالي 30 ميلي غرام).

تقدم الأقراص التـــي تحتوي الباراسيتامول (325 ميلي غرام) مع البروبوكسيفين (32.5 ميلي غرام) (Co-proxamol,) (Distalgesic)، بمقدار 1 – 2 قرص جرعة فعّالة لكلا الدوائين.

وكان لها شعبية بارزة بين الوصَّافين والمرضى. قد تتأثر شعبيتها بتأثير شمقي euphoriant خفيف، إذ قد تسبب الاعتماد. أما الاهتمام الرئيسي فهو أن الموت من الجرعة المفرطة (المتعمدة) قد يحدث خلال الساعة الأولى، نتيجة الامتصاص السريع للبروبوكسيفين، ويبدو أن مشاركته مع الكحول خطر. وليس هناك محاولة لترتيب (rank) العديد من المستحضرات بسبب نقص المعطيات المقارنة.

المتلازمة الألمية ومعالجتها

Pain syndromes and their treatment

ينشأ الألم عموماً (الحاد أو المزمن) من *البنـــى الجسدية* *somatic structures* (الجلد، العضلات، العظام، المفاصل) ويستجيب لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs. إن الألم الحاد الذي ينشأ من الأحشاء سيئ التوضع وغير سار ويتشارك مع الغثيان، ومن الأفضل أن يُعالج بالمورفين ولكن ذلك يُحرض الاعتماد بالاستعمال المطول. هذا التمييز ليس مطلقاً بالطبع ونحتاج إلى الأفيُونيات العالية النجاعة من أجل الألم الجسدي الوخيم مثل العظم المكسور. قد يستجيب الألم الخفيف من أي مصدر إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويجب دائماً تجريب هذه الأدوية.

تشنج العضلات الملساء الحشوية

SPASM OF VISCERAL SMOOTH

عندما ينجم الألم عن تشنج العضلات للملساء الحشوية مثل المغص الكلوي، أو المراري ويكون لا بد من جرعة كبيرة من المورفين، أو البيتيدين أو البُوبرينورفين، فقد تسبب هذه الأدوية ذاتها تشنج العضلات الملساء الحشوية وبذلك قد تملك فعلاً متواقتاً مما يسبب ازدياد الألم. يعدُ الفينازوسين والبوبرينورفين أقل مسؤولية في إحداث التشنج. قد يعطى في وقت واحد دواءٌ مضادٌ للمسكارين مثل الأتروبين أو الهيوسين لمناهضة هذا التأثير.

تُكْتَنَف البروستاغلاندينات في ضبط العضلات الملساء ويمكن معالجة المَغْص بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية مثل الديكلوفيناك، أوالاندوميتاسين (عضلياً، أو تحاميل، أو فموياً).

تشنج العضلات المخططة

SPASM OF STRIATED MUSCLE

غالباً ما يكون تشنج العضلات المخططة سبباً للألم الذي يشمل الصداع المزمن التوتري. توجه المعالجة نحو إنقاص التشنج بطرق مختلفة تتضمن المعالجة النفسية؛ التهدئة واستعمال مرخيات العضلات المركزية الفعل بالإضافة إلى المُسَكِنات اللامخدرة مثل الباكلوفين **baclofen**، والديازيبام؛ تتفاوت النجاعة السريرية (راجع المرخيات العضلية الأخرى في الفصل 18). يكون أحياناً الإرشاح **infiltration** الموضعي باللغنوكايين **lignocaine** (ليدوكايين) ملائماً. قد يستعمل التيزانيدين **tizanidine** الناهض لمستقبلة α_2 الأدرينية لتفريج الشُناج **spasticity** العضلي في التصلب المتعدد، وإصابة الحبل النُخاعي أو مرض الحبل النُخاعي.

الآلام العصبية (ألم الاعتلال العصبي)

NEURALGIAS (NEUROPATHIC PAIN)

تتضمن الألم العصبـــي التالي للهربس، وألم الطرف الشبحي، واعتلال الأعصاب المحيطي الناجم عن أسباب مختلفة، والألم المركزي كالذي يتبع السكتة، واعتلال الأعصاب الانضغاطي، والمتلازمة الألمية الناحية المعقدة (تشمل الحراق **Causalgia**، عندما يوجد ضرر عصبـــي، والحثل الودي الانعكاسي، حيث يوجد نسيج ولكن بدون إصابة عصبية)؛ يتجلى ذلك كمشكلة عظيمة التحدي.

غالباً ما تستعمل الأدوية المضادة للاكتئاب *الثلاثية الحلقات* و/أو مُضادات الصرع الشائعة في تدبيرها العلاجي، تقوم المسكنات بدور جزئي.

- *الأميتريبتيلين* كثيراً ما يستعمل، يبدأ 10 ميلي غرام في المساء ويُزاد إلى 75 ميلي غرام. يعدُ النورتريبتيلين أفضل تحملاً عند بعض المرضى. يكون فعله العام تثبيط استرداد النورأدرينالين (نورأيبينفرين) من النهايات العصبية وينفع في ألم الاعتلال العصبـــي الذي قد يتبع تعزيز السُبُل المثبطة للألم النورأدرينـــي في الحبل النُخاعي.
- *الغابابنتين* ***Gabapentin*** كثيراً ما يستعمل كدواء مضاد للصرع في هذا الموضع، *والفنيتوين* (الذي يرفع عتبة الخلايا العصبية تجاه التنبيه الكهربائي) ويستعمل فالبروات الصوديوم في الآلام العصبية المقاومة.
- تنبيه *العصب الكهربـــي بطريق الجلد* (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*: TENS) يساعد عند بعض المعانين؛ ربما يتضمن فعله تعزيز إطلاق الإندورفين. يستعمل الكيتامين **ketamine** (راجع صفحة 27) أو الليدوكائين (لغنوكايين) (تسريباً وريدياً) في ظروف خاصة. وقد يُفرج الألم الناجم عن الانضغاط العصبـــي بالحقن الموضعي للكورتيكوستيرويد.
- عند تفشل هذه التدابير، لا بد من الأفيُونيات، ويفضل الميثادون، أو البروبوكسيفين، أو الترامادول، وجميعها تمتلك فعَالية مناهضةُ لمُستقبِلَة **NMDA** بالإضافة لأنها ناهضة لمستقبلة μ الأفيونية.

ألم العصب ثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia

يختلف عن اعتلال الأعصاب المحيطية بتدبيره العلاجي. لقد اكتشفت فعَالية الكربامازبين (راجع الفصل 20)، المضاد للصرع عرضاً، وذلك من خلال إنقاص الاستثارية في النواة الثلاثية التوائم. يجب أن تكون الجرعة الأولية منخفضة، ويجب أن يتعلم الأفراد عموماً بسرعة تبديل الجرعة بأنفسهم خلال الهدأة والسَوْرات (200-1600 ميلي غرام/يوم). ولا يستعمل للتوقية. قد نحصل على بعض المنفعة في الحالات المقاومة باستعمال الأوكسكربازبين **oxcarbazepine**، الغابابنتين **gabapentin** واللاموتريجين **lamotrigine**.

الألم العصبـــي التالي للهربس Postherpetic neuralgia

يلطف الألم الحاد في الحلأ النطاقي (هربس نطاقي **shingles**) بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والأفيُونيات **postherpetic neuralgia** (بالإضافة إلى الأسيكلوفير **Aciclovir** فموياً، ويبدأ به خلال 48 ساعة من الطفح). ولو كان وقوع الألم العصبـــي التالي للهربس يتناقص على نحو معول عليه بالمعالجة المبكرة بدواء مضاد للفيروسات فإن ذلك يجب أن يبرهن عليه. يعدُ الأميتريبتيلين الخيار الأول الملائم، وعند فشله قد يستعمل الغابابنتين **gabapentin**. قد يطبق موضعياً *Capsaicum* spp، المشتق من الفليفلة (الفلفل والفلفل الحار)،

كمهيج، على الرغم من أن شدة الإحساس الحارق الأولي قد يحد استعماله. وأما المُسَكنات الاعتيادية غير فعّالة.

الصداع HEADACHE

قد ينجم الصداع الذي يبدأ داخل القحف عن جرٍّ traction أو تمدد الشرايين الناشئة من دائرة ويليس willis، أو نتيجة الجرِّ على الأم الجافية. بينما قد يكون الصداع الذي يبدأ خارج القحف ناتجاً عن تشنج العضلات المخططة الموضعية[14]، لقد استُعرفَ حديثاً الوصف التشريحي بين العضلات خارج القحف والأم الجافية الرقبية الذي قد يساعد بشرح منشأ الصداع الرقبـــي. تتوجه المعالجة بالأدوية نحو تفريج تشنج العضلات المنتجة لتضيق الأوعية أو ببساطة إعطاء المُسَكِنات، والبدء بمسَاق من المُسَكِنات اللامخدرة مثل الباراسيتامول، والإيبوبروفين.

الشقيقة MIGRAINE

يبدو أن نوبة الشقيقة الحادة تبدأ في العصبونات السيروتونية المفعول (5-HT) والنورأدرينية في الدماغ. تصيب أحاديات الأمين هذه الجملة الوعائية الدماغية وخارج الدماغية وتسبب أيضاً إطلاق مواد أخرى فعّالة في الأوعية مثل الهيستامين والبروستاغلانديات والببتيدات العصبية المكتنفة في الألم، فمثلاً ثمة الالتهاب العصبـــي المنشأ بأدوية مضادة للشقيقة.

وقد ينجم الاضطراب الإبصاري أو الحسي لأورة aura الشقيقة من القشرة القذالية أو الحسية؛ ينجم الصداع النابض throbbing عن توسع الشرايين الحساسة للألم خارج الدماغ، التـــي تتضمن شرايين الفروة.

يعدُ استعراف العوامل المثيرة (عوامل الزناد) واجتنابها هاماً، والتـــي تتضمن الكرب (الإجهاد، الإثارة، القلق، التعب، الغضب)، والطعام الذي يحتوي الأمينات الفعّالة في الأوعية (الشوكولاته، الجبن)، والأرجية الغذائية، والضوء الساطع، والضوضاء، والصوت المرتفع، والتبدلات الهرمونية أيضاً (الحيض وموانع الحمل الفموية) ونقص سكر الدم. قد تبتدئ هذه المؤرِّثات precipitants إطلاق مواد فعّالة في الأوعية المخزنة في النهايات العصبية والصفيحات الدموية. لا تمتلك النوب المتعددة زناداً واضحاً.

المعالجة treatment. الأسلوب المنطقي[15] هو الأسلوب ذو الخطوات في المعالجة.

- يجب معالجة *نوب الشقيقة الحادة* مبكراً بمستحضر مسكن قابل للتبعثر dispersible (ذواب) حيث يمكن أن يمتص قبل حدوث القيء ومرافقته للركودة المعدية والامتصاص التائه erratic للدواء. يعدُّ الأسبرين Aspirin (600 ميلي غرام) فعّالاً وقد يضيف فعله المضاد للصفيحات ميزة له، والبديل هو الباراسيتامول، والإيبوبروفين والنابروكسين. إن الميتوكلوبراميد أو الدومبيريدون ناهضات للدوبامين مفيدة كمضادة للقيء حيث تحسن الإفراغ المعدي وتعزز امتصاص المُسَكِن. لا تعدُ الأفيُونيات مثل الكودين، والديهيدروكودين والبروبوكسيفين ملائمة في الشقيقة.
- إذا كان طريق الفم غير ناجح، فالبديل المعقول هو تحاميل الديكلوفيناك 100 ميلي غرام من أجل الألم والدومبيريدون 30 ميلي غرام من أجل القيء. مع ذلك فإن الإسهال المرافق للشقيقة قد ينقص من نجاعة هذه الأدوية. يكون الاستعمال الناجع للمُسَكِن ومضاد القيء كافياً لمعظم النوب الحادة.
- يجب معالجة *نوب الشقيقة* الوخيمة بالتريبتان triptan مثل sumatriptan. وعلى عكس المعالجات الأعراضية يفضّل استعمال triptan خلال طور الصداع من النوبة الحادة. قد يعود الصداع خلال 6 – 36 ساعة عند حوالي ثلث المرضى، ولابد عندئذ من جرعة ثانية.
- يفيد الأرغوتامين Ergotamine 1 – 2 ميلي غرام (تحاميل) إذا فشلت العلاجات الأخرى، ولكن ليس قبل 12 ساعة من الجرعة الأخيرة من التريبتان triptan، ويجب كذلك عدم إعطاء التريبتان triptan إلا بعد مرور 24 ساعة من إيقاف

---

[14] كما في الصداع التوتري، أو الصداع الجبهي الناتج عن إجهاد العين Eyestrain.

[15] الرابطة البريطانية لدراسة الصداع 2001، موقع الويب http://www.bash.org.uk/.

الأرغوتامين.

السوماتريبتان Sumatriptan

ينبه السوماتريبتان (imigran) انتقائياً المُستَقْبلَات 5-هيدروكسي تريبتامين -1 (التـي تدعى مُستَقْبلَات 5-$HT_{1B/1D}$) والتـي وجدت في الأوعية الدموية القحفية والتـي تسبب تضيق هذه الأوعية. يمتص السوماتريبتان بسرعة بعد إعطائه فموياً ويخضع للاستقلاب قبل المجموعي الواضح Presystemic metabolism (84%)، ويكون توافره البيولوجي بطريق تحت الجلد حوالي 96%. وعمره النصفي ساعتان.

يعطى بجرعة فموية 50 – 100 ميلي غرام، ولا تزيد الجرعة الإجمالية عن 300 ميلي غرام خلال 24 ساعة. يمكن اجتناب طريق الفم بإعطاء السوماتريبتان 20 ميلي غرام داخل الأنف intranasally، وتكرر مرة أخرى بعد مضي ساعتين على الأقل، ولكن ليس أكثر من 40 ميلي غرام في خلال 24 ساعة. أما عندما تكون الاستجابة السريعة مطلوبة، فيعطى السوماتريبتان 6 ميلي غرام تحت الجلد، ويجب إعادة الجرعة مرة أخرى في حال الضرورة بعد ساعة واحدة ولكن يجب أن لا يزيد الإجمالي عن 12 ميلي غرام في 24 ساعة.

إن السوماتريبتان جيد التحمل عموماً. قد يترابط الاستعمال الفموي مع توعك، وتعب، ودوخة، ودوار وهدئة. قد يتبع القيء والغثيان الإعطاء الفموي والحقن تحت الجلد. تتضمن التأثيرات الضائرة الأكثر أهمية الشعور بضغط صدري، والضيق والألم عند حوالي 5% من الحالات، وقد يترافق ذلك باضطراب نظم القلب الناجم عن تشنج الشريان التاجي. يجب عدم إعطاء السوماتريبتان للمصابين بمرض القلب الإقفاري، أو الذبحة اللامستقرة أو سوابق احتشاء عضل القلب، راجع ما سبق للاستعمال المتعلق بالأرغوتامين.

أما rizatriptan, naratriptan, almotriptan و zolmitriptan فهي أدوية شبيهة[16].

الأرغوتامين Ergotamine

الأرغوتامين هو ناهض جزئي لمستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية) وناهض جزئي أيضاً لمستقبلات السيروتونين. يجب أن يستعمل بحرص شديد.

يضيق الأرغوتامين جميع الشرايين المحيطية (يتقوى هذا التأثير لمشاركته مع إحصار المستقبلة β الأدرينية)، وليس فقط المصابة بعملية الشقيقة، يدوم تأثيرها على الشرايين لمدة 24 ساعة بسبب ارتباطها النسيجي وتؤدي الجرعات المتكررة إلى تأثيرات تراكمية تدوم أطول من نوب الشقيقة.

يمتص جزئياً من السبيل المعدي المعوي، وقد يفضل الإعطاء المستقيمي في النوب الحادة من الشقيقة. يستقلب الأرغوتامين بوضوح في الكبد (عمره النصفي ساعتان).

قد تهرس crushed الأقراص، 1 ميلي غرام، قبل بلعها مع الماء. يجب أخذ 1 – 2 قرص في البداية ويجب ألاّ تؤخذ أكثر من 4 أقراص خلال 24 ساعة، يجب عدم تكرار هذه المتوالية sequence لأكثر من 4 أيام، ويجب عدم أخذ أكثر من 8 أقراص في الأسبوع. يفضل الآن التحاميل، 2 ميلي غرام، كجزء من المعالجة المثبتة stepped therapy، وهي تخضع لتقييدات الجرعة العظمى نفسها. يعزز الكافيين caffeine سرعة الامتصاص وذروة التركيز للأرغوتامين (وغالباً ما يشرك معه، مع أنه قد يمنع النوم).

يُعد مذل Paraesthesiae اليدين والقدمين تحذيراً من نقص التروية المحيطية. قد تسبب الجرعة المفرطة غنغرينة محيطية، نتيجة أفعَال الأرغوتامين المعقدة على المستقبلات، وأفضل ما يناهض فعله المضيق للأوعية بإعطاء موسع للأوعية لا انتقائي مثل ثلاثي نترات الغليسيريل، أو النيفيديبين، أو نتروبروسيد الصوديوم (بدلاً من مُحصر المُستَقْبلَات ∝ ألفا الأدرينية). يتعرض المصابون بمرض وعائي تاجي أو محيطي للاختطار بصفة خاصة.

الأرغوتامين هو معجل قوي للولادة ويكون خطيراً في الحمل. قد يورِّث الذبحة الصدرية، من خلال زيادته لطليعة التحميل والحمولة التلوية القلبية (تضيق شريانـي ووريدي) بدلاً من تضيق الشرايين التاجية.

---

16 Ferrari M D et al 2001 Oral triptans (serotonim 5-$HT_{1B/1D}$ agonists) in acute migraine treatment a meta-analysis of 53 trials. Lancet 358: 1668-1675.

يجب عدم استعمال الأرغوتامين مطلقاً للوقاية من الشقيقة

الوقاية الدوائية من الشقيقة

Drug prophylaxis of migraine

يجب مراعاة الوقاية بعد تصحيح أسلوب الحياة، عند وجود نوبتين أو أكثر في الشهر. قد تتأخر المنفعة حتـــى عدة أسابيع. تتضمّن الخيارات (التـــي قد تساعد حتـــى 60% من المرضى) ما يلي:

- *احصار مُستَقْبِلَة بيتا* الأدرينية بالبروبرانولول (dl) propranolol، (المُصاوغ الأيمن، الذي ينقصه فعل احصار بيتا ومع ذلك يمتلك تأثيراً مثبتاً للغشاء، ويقي من الشقيقة أيضاً)، كما تفعل باقي المناهضات النقية (أتينول والميتوبرولول) ولكن ليس المناهضات (الناهضات) الجزئية، راجع الفصل 23. يبدو أن احصار المستقبلة بيتا الأدرينية ليس الفعل العلاجي الرئيسي. لاحظ أنه إذا ما أعطي الأرغوتامين (من أجل النوبة الحادة) للمريض الذي يستعمل البروبرانولول للوقاية فسيحصل اختطار إضافي لتضيق الأوعية (يتواسط احصار المُستقبلة بيتا توسعاً بإضافة تضيق المستقبلة ألفا).
- قد تقدِّم *محصرات دخول الكالسيوم* مثل الفيراباميل، والفلوناريزين flunarizine منفعة.
- *يُحصِر البيزوتيفين pizotifen والسيبروهبتادين cyproheptadine* مُستَقْبِلاَت (5-HT) السيروتونية بالإضافة لامتلاكهما بعض الفعل المضاد للهيستامين H_1، وقد تكون فعّالة.
- *مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات*، مثل الأميتريبتلين amitriptyline بجرعة منخفضة، يبدأ بحوالي 10/ملي غرام عند الليل ويزداد إلى 50 – 75 ميلي غرام.
- *يُحصر الميثيسرجيد Methysergide* (مشتق من الأرغوت) مُستَقْبِلاَت السيروتونين ولكنه يمتلك تأثيراً وخيماً ضائراً، ويسبب تليفاً التهابياً خلف الصفاق (مسبباً انسداداً في الرحم)، وتحت الشغاف وتليفاً تأمورياً وجنبياً. تعدُ الإجازات الدوائية مثل الامتناع عن الدواء كل شهر أو شهرين أو كل 6 أشهر وقاية حكيمة من هذا الاختطار، لا يعدُ الميثيسرجيد الدواء المختار الأول مع أن استعماله قد يُبرر عند المريض الذي يعانـــي من نوب وخيمة متوالية.

الصداع العنقودي Cluster headache قد يُعالج بناهض لمستقبلة $5HT_1$، مثل السوماتريبتان كما في الشقيقة. إذ تميل هجمات الصداع لتكون محددة المدة في بضعة أسابيع مثلاً، وقد تكون مساقات courses قصيرة من الميثيسرجيد methysergide مبررة في الحالات المُعندة.

الشقيقة السابقة للحيض Premenstrual migraine قد تستجيب الشقيقة لحمض الميفيناميك mefenamic أو لُمدر البول. ويستحق الأمر *بعد ستة أشهر* محاولة سحب بطيئة لأدوية الوقاية.

صداع ارتفاع الضغط داخل القحف Headache of raised intracranial pressure (الوذمة الدماغية) يستجيب للديكساميتازون (10 ميلي غرام وريدي، 4 ميلي غرام كل 6 ساعات، 2 – 10 أيام) إذ ينقص الضغط، وكذلك يستجيب للمُسَكنات اللامخدرة (راجع الرعاية الملطفة).

المتلازمات الألمية الأخرى

OTHER PAIN SYNDROMES

- يستجيب الالتهاب لمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية ولكن قد يحتاج للدعم support من الأفيُونيات المنخفضة النجاعة.
- التهاب المفصل: راجع الفصل 15.
- الرضح Trauma الصغير، مثل بعض الإصابات الرياضية، تعالج عموماً بالتبريد الموضعي للجلد (بخاخ كلوروفلوروميثان Chlorofluoromethanes)، أو المهيجات التـــي تباع دون وصفة أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الديكلوفيناك، مجموعياً أو موضعياً.
- مادة ما يحتاج الرضح الوخيم الذي يتضمَّن الألم بعد الجراحة (الفصل 18) إلى المُسَكنات المخدرة.
- يجب معالجة القصور الوعائي المحيطي بالمُسَكنات اللامخدرة التـــي قد تتطلب فعلياً الأفيونات المنخفضة النجاعة، ولكن قد لا تزود بمنفعة متساوية.

- يتطلب الداء الخبيث مجالاً كاملاً من المُسَكنات والأدوية المساعدة والإجراءات (راجع الرعاية الملطفة).
- يتطلب الألم العظمي، الذي يتضمن النقائل السرطانية إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فقط أو مع الأفيونيات.

ثنائي الفُسفونات Bisphosphonates مثل باميدرونات الصوديوم sodium pamidronate، كلودرونات الصوديوم Sodium clodronate، تفرج ألم النقائل الحالة للعظم لسرطان الثدي وورم النقي المتعدد.

- يمكن أن يُفرّج الانضغاط العصبي بالكورتيكوستيرويد موضعياً (بريدنيزولون) أو بإحصار العصب (تخدير موضعي)، يمكن تخريب العصب بالكحول والفينول.
- عُسرات الطمث، راجع الفصل 37.
- قد ينفع حمض غامولنيك gamolenic في ألم الثدي mastalgia (في زيت زهرة الربيع المسائية)، والدانازول danazol، والبروموكريبتين Bromocriptine، أو من مشاركة حبوب منع الحمل.

يجب تجنب البيتيدين pethidine في نوب فقر الدم المنجلي بسبب إمكانية تراكم مُستَقْلَبة النوربيتيدين؛ ينقص الهيدروكسي يوريا التواتر (راجع الفصل 29).

التسكين المُراقَب من المريض
PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA

إن الانجذاب الذي يُمكّن المرضى من تدبير مُسَكناهم الخاصة بهم بدلاً من أن يكون معتمدين على الآخرين يعدُ أمراً واضحاً. يَسهُل في الألم الخفيف والمعتدل التزود بأقراص لهذه الغاية، ولكنه يلزم في الآلام الوخيمة المزمنة والآلام الحادة الناكسة مثل العلة الانتهائية وبعد الجراحة والتوليد، طرق أخرى لتحقيق التفريج السريع عند الحاجة لهذه الأقراص. يتراوح مجال نُظُم إيتاء delivery الدواء من الجهائز devices الاستنشاقية إلى مضخات مُراقَبَة من المريض للحقن في الطرق الوريدية، والعضلية، وتحت الجلد وفوق الجافية.

على الرغم من المشكلات الواضحة مثل تدريب المرضى، والإشراف، والوقاية من الجرعة المفرطة، فقد تصل إلى الأغراض المقبولة للمريض؛ ينخفض الطلب على الممرضات ولاسيما عندما تكون الغاية هي السماح للمريض أن يموت مرتاحاً في منـــزله.

قد يستعمل الاستنشاق عن طريق الصمام من أكسيد النيتروز nitrous oxide والأكسيجين، كما في طب التوليد، قد يستعمل مؤقتاً في الأوضاع الأخرى مثل التحصي البولي، وألم العصب الثلاثي التوائم، وفي أثناء المعالجة الفيزيائية التالية لجراحة الصدر وفي سيارات الإسعاف.

الأدوية المستعملة في الرعاية الملطفة
Drugs in palliative care

مكافحة الأعراض Symptom control

الحقيقة العامة هي أننا سنموت جميعنا، والفرق بين الأفراد هو بطول الزمن المتبقي وجودته[17]. تعنـــي العلة الانتهائية بأن المدة (عموماً أسابيع) التـــي يكون فيها العلاج الفعّال للمرضى لم يعد ملائماً، والتأكيد بأن تكون الرعاية ملطفة، وذلك مثلاً بتقديم أقصى جودة للحياة خلال هذه الأسابيع النهائية. ويعنـــي ذلك بأن التحكم بالأعراض له الأولوية لأنه:

> لا يستطيع أحد المساعدة بدرجة كافية بجعل الإنسان يقبل بموته الوشيك، إذا بقي في ألمه الوخيم. لا يستطيع أحد إعطاء النُصح الروحي لامرأة تتقيأ، أو مساعدة زوجة وأطفال يقولون وداعاً للأب المخدَّر بشدة ولا يستطيع الاستجابة[18].

عندما يتقلص نطاق الحياة، فإن جودة ما تبقى منها يصبح ثميناً جداً. ويجب عدم السماح للأعراض بأن تخربه. كثيراً ما تكافح الأدوية الأعراض. يُقدَّم هنا حالة إيضاحية ناجحة من الرعاية الملطفة:

رجل مُسن محترم مصاب بسرطانة مَريء سادة وقد كان

[17] Mack R M 1984 Lessons from living with cancer. New England Journal of Medicine 311: 1640 قراءة مفضلة (مُحبذة): الوصف الشخصي لجراح أصيب بسرطان رئة مع نقائل.

[18] الدكتورة ماري Mary Baines، مأوى القديس كريستفور، لندن.

بستانياً متحمساً. وبقي في منـــزله من دون ألم، وحضر ليرى معرض الحدائق يوم السبت، وعمل في حديقته يوم الأحد وتوفي يوم الاثنين[19].

كان يعالج بالهيروين heroin باستمرار (ديامورفين) تسريباً تحت الجلد. وفي حين تقدم التجربة المُعشاة ذات الشواهد أساساً رئيسياً للمعالجة المتقدمة، فإنها تخبرنا عمّا حدث عموماً، ومع ذلك تعدُ الحكاية السريرية قيِّمة، فهي تخبرنا ماذا حدث، وتقدم لنا أمثلة محاكية. إن الاستعمال الذكي للأدوية الذي يتبع التحليل المستنير، يمكّن الأطباء من جعل مرضاهم يغادرون الحياة بسلام[20]، وكرامة مثل قتل المرحمة[21] euthanasia.

يمكن أن يوفِّر الاستعمال الحاذق للأدوية تفريجاً لا يقدر بثمن ويستحق الدراسة بعناية، وهذا لا يخفي حقيقة الأسلوب، والفطنة، والشعور الإنسانـــي للمشرفين وهي من العوامل السائدة حينما تقوم الأدوية بمكافحة أي زيغ aberrations خطير جسدي أو نفسي[22]، وتتلخص احتياجات الاحتضار كأمن ورفقة ومعالجة أعراضية وتمريض طبـــي ورعاية منـــزلية. تحدث تقريباً نصف وفيات المرضى في إنجلترا وويلز في منازلهم الخاصة.

---

[19] Russell P S B 1984 New England Journal.

[20] كما في العديد من الأزمنة، كنت نصف عاشق للموت المريح، سمي بالعديد من الأسماء اللطيفة في العديد من القوافي المستوحاة mused rhyme، بأخذ تنفسي في الهواء، الآن أكثر غنـــى للموت، بالتوقف في منتصف الليل دون ألم (جون كيتز John Keats 1795 – 1821).

[21] قَتْل المَرْحَمَة Euthanasia (باليونانـــي eu: لطيف gentle، سهل easy: thanatos الموت)، هو موضوع الجميع. وهو لا يعنـــي القتل الهادئ المتعمد للناس، حيث يعد قتل مرحمة إرادي (طوعي). إن إعطاء جرعات متزايدة من الأفيونيات والأدوية المهدئة قد تقصر الحياة أيضاً (تأثير مضاعف) وهي ليست سبباً من وجهة نظرنا لحجب المعالجة التـــي تؤدي للتفريج، كما يفعل الطبيب وفقاً لمسؤولية الممارسة الطبية بغرض تفريج الألم أو الضائقة ودون قصد القتل: تقرير لجنة الأخلاق الطبية: House of Lords, January 1994. HMSO, London.

[22] أعطنـــي مجموعة من حَجَل partridge الطبيب، المقيد الساق، والواسع الردف، الباطنـــي البنية بأيد لطيفة. حيث تخليت عن جميع عيوبـــي، ولكن مع الوميض الذي في عينيه، سيخبرنـــي بأننـــي يجب أن أموت. – 1907 , (WHO. Auden 1973).

الألـــم Pain

يجب أن يقيَّم سبب الألم أولاً. تعدُ مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ملائمة للألم الاعتلالي العصبـــي الناجم عن الامتداد الورمي للأعصاب المحيطية. يستعمل الكورتيكوستيرويد من أجل الانفخاخ العصبـــي nerve entrapment، والأفيُونيات من أجل تمدد الكبد مع الداء النقيلي، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs من أجل النقيلات الثانوية العظمية.

يجب أن تعطى المُسَكِنات بانتظام، وتعدّل حسب احتياجات المريض للوقاية من الألم وليس فقط لكبت الألم. يتطلب كبت الألم جرعات أكبر، ولاسيما عندما يُحدث الألم قلقاً وخوفاً. وعندما يكون من المؤكد بأن الألم سوف يعود، فإنه يكون من القسوة callous السماح له بذلك بوجود وسائل الوقاية.

يجب أن تكون جرعة المُسَكِنات متاحة للمريض، ولاسيما أثناء الليل، عندما تنجم المعاناة غير الضرورية عن التردد في الاتصال بالممرضة أو إزعاج القريب. أما في العلة الانتهائية، فيتوقف السؤال فيما لو أن المريض سوف يعتمد أو لا يعتمد على الأفيُونيات على أهمية المحاذير الأصلية مقابل الاعتماد. – إذ لا يحتاج بصراحة – إلى تطبيق جرعات منخفضة صارمة.

يمكن مكافحة الألم الوخيم دون الاعتراض بالتهدئة في الرعاية الملطفة بوساطة المورفين مع الأدوية المُساعدة (تعطى فموياً) حتـــى عند حوالي 80% من المرضى. يحتفظ بالاستعمال الفموي عند المرضى غير المعتمدين بالإضافة لإنقاص تواتر الحقن المزعج.

يمكن تحصيل التفريج الكامل فقط بالانتباه للتفاصيل. لذلك نقدم وصفاً لاستعمال المورفين في هذه الباحة الهامة جداً من الرعاية.

المورفين الفموي لمكافحة الألم في الرعاية الملطفة
ORAL MORPHINE FOR PAIN IN PALLIATIVE CARE

لا تسمح المعالجة الفموية بحدوث الاعتماد ويمكن أن تقدم في المنـــزل حيث يفضل معظم المرضى أن يموتوا.

• قد يستعمل محلول مائي[23] بسيط، وتعدل القوة بإعطاء حجم 5 – 10 ملي لتر من الجرعة، يبدأ مثلاً بحوالي 1 أو 2 ميلي غرام/ملي لتر.
• يفضل كبديل إعطاء، أقراص الإطلاق المستمر وربّما يفضّل (MST المستمر، Oramorph SR).
• يستعاض عن المُسَكِن الأضعف بجرعة بدئية اعتيادية فموية مثل co-proxamol، 2.5 – 10 ميلي غرام كل 4 ساعات (2.5 ميلي غرام عند المُسن الضعيف) من المحلول المائي أو 10 – 30 ميلي غرام كل 12 ساعة من المستحضرات ذات الإطلاق المستمر sustained release. تستعمل كبديل التحاميل أو المستحضرات الشدقية (تحت اللسان) (يتجاوز الطريق الأخير الإطراح قبل المجموعي presystemic ولا يتطلب جرعات أعلى مقارنة مع البلع).
• يجب أن تصحح الجرعة والتواتر لِيُلبيان احتياج المريض. يجب أن تبقى الفواصل بين أقراص الإطلاق المستمر دون تبدل أي كل 12 ساعة.
• يمكن مكافحة الألم الاختراقي breakthrough pain عندما يأخذ المريض مستحضراً ذا إطلاق مستمر بإضافة جرعة من المحلول المائي، وتعطي الثقة للمريض.
• قد يتطلب الأمر الانتقال نحو الأفيُونيات العالية النجاعة، وبجرعات بدء عالية من المورفين الفموي.
• قد يُسمح بجرعة أكبر في الليل (1.5 – 2 × الجرعة النهارية) أو إضافة منوم للمريض لقضاء الليل دون الاستيقاظ بسبب الألم (ولحذف جرعة ليلية واحدة).
• سوف يحدث الإمساك، الذي لا بد من تدبيره.
• يعدُ النعاس (بضعة أيام) والتخليط الأولي (عند المسنين) شائعاً وعادة ما يتوقف.
• يشيع الغثيان والقيء: يقوم مضاد القيء مثل بروكلوربيرازين prochlorperazine بضبط الغثيان والقيء ويسحب بعد 5 – 4 أيام بصفة عامة.
• قلّما يكون الخمود التنفسي مشكلة عندما يعطى المورفين بهذه الطريقة.
• يجب عدم الخوف من الاعتماد dependence. إذ يحدث الاعتماد الفيزيائي والنفسي كلاهما ولكن يحدث الأخير بدرجة صغيرة بالمقارنة مع معاقرة الدواء drug abuse في بقية المتلازمات الألمية المزمنة. إن المظاهر الاجتماعية والنفسية والطبية لاستعمال المورفين في الرعاية الملطفة ذات فرق كبير عن معاقرة الدواء وتعدّ هذه المقارنات غير ملائمة. يجب التدرج في إنقاص الجرعة عندما يتطلب الأمر ذلك كما هو الحال بعد تفريج الألم بالمعالجة الشعاعية الملطفة أو بالاحصار العصبي؛ لقد تبين أن السحب المفاجئ (العارض) يسبب متلازمة سحب خفيفة فقط.
• يُعامل التحمل المكتسب بزيادة الجرعة، ولا توجد حاجة لجرعة عظمى اعتباطية.
• قد يصبح الانتقال من الطريق الفموي إلى الطريق تحت الجلد ضرورياً كما في صعوبة البلع والقيء، يمكن أن يُؤتى بالديامورفين (يفضل الهيروين heroin لأنه أكثر ذوباناً من المورفين) بمحقنة مِسواق محمولة syringe driver. يجب أن تكون ثلث الجرعة فموية (تبلع كل 4 ساعات).
• يتوافر أيضاً مستحضر الرقعة الجلدية ذات اللاصق الذاتي الذي يطلق الفنتانيل fentanyl (25 ميلي غرام/ ساعة لمدة 72 ساعة) عبر الأدمة لتفريج الألم في الرعاية الملطفة.

الأدوية المُساعدة ADJUVANT DRUGS

تعدُ الفينوثيازينات phenothiazines مضادة للقيء، ومضادة للقلق ومهدئة وقد تبدل الاستجابة العاطفية للألم (ولاسيما ميثوتريميبرازين methotrimeprazine).

تمتلك مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (وربما مُضادات الاكتئاب الأخرى) تأثيراً موفراً للمورفين حتى في غياب الأثر على المزاج.

قد يستعمل في حالات منتقاة مجال كامل من طرق

[23] تفسد محاليل المورفين حالما تتعرض للهواء، وتفقد فعاليتها إذا تعرضت للضوء (تحفظ في الظلام) والحرارة لمدة 2 – 4 أسبوعاً؛ يتطلب ذلك نصيحة صيدلانية مؤهلة وتحضيراً؛ تم تطوير مستحضرات ثابتة (Oramorph). يعد مذاق المورفين مراً، وقد يختار المريض لمشاركته مع الشرب للتغلب على الطعم المرّ، وقد تستعمل الأقراص.

التخدير الموضعي والناحي، والتـي تشمل حقن المورفين خارج الجافية وداخل القراب intrathecal (الفصل 18).

الأعراض الأخرى OTHER SYMPTOMS

• يشيع *القَهَم anorexia* عند المصابين بالسرطان المنتشر، وقد يساعد البريدنيزولون 15 – 30 ميلي غرام يومياً و/أو الكحول (الشكل المفضل عند المرضى – غير المسلمين) قبل الوجبات.

• قد لا يحتاج *التخليط confusion* إلى معالجة، ما لم يترافق مع التململ، يفيد الهالوبيريدول haloperidol أو الفينوثيازينات (أقل تهدئة) في الحالات الإسعافية أو الكلوربرومازين (إذا كانت التهدئة مرغوبة).

• عادةً ما يحدث *الإمساك* constipation عند المرضى المحتضرين، إما نتيجة المُسَكِن الأفيونـي أو نتيجة لعدم كفاية مدخول الطعام والسوائل[24]، وعدم الفعّالية الفيزيائية. قد يكون مزعجاً كثيراً ويجب أن يبدأ تدبيره العلاجي مبكراً لإحباط الاحتياج إلى النـزع اليدوي للبراز الذي يعدُّ مزعجاً ومحرجاً وبدرجة أقل للحقن الشرجية. يجب أن تستعمل تدابير النظام الغذائي عندما تكون عملية. إن الملين المنبه للبراز (دانثرون danthron مع بولوكسامير Co-danthramer: poloxamer).

يجب استعمال التحاميل مثل الغليسيرول glycerol أو البسكوديل Biscodyl، إذا لم تفتح الأمعاء حتـى ثلاثة أيام ووجد المستقيم ممتلئاً.

• *الاختلاجات convulsions* تفضل فالبروات الصوديوم فموياً لأنها فعّالة في مجال واسع من الاضطرابات النوبية (من أجل الحالة الصرعية راجع الفصل 20).

• *السعال*: راجع الفصل 27.

• *الإسهال*: راجع الفصل 32.

• *الزلة dyspnoea* الزلة المزمنة (غير الناجمة عن الفشل التنفسي) قد تُفرَّج بالأفيون (بسبب خمود مركز التنفس وإنقاص حساسية المنبهات الكيميائية)، ولكن عند وجود الفشل التنفسي الناجم عن داء رئوي، فإن أي تهدئة قد تكون مهددة للحياة، يستعمل الأكسيجين عندما يكون ملائماً، وينقص البنـزوديازبين القلق بسبب الزلة، وينقص الديكساميتازون الالتهاب حول الأورام السادة التـي تسبب الزلة. يسبب تراكم المخاط عند المرضى الضعفاء جداً عن طرده "صلصلة الموت" death rattle، تعدُ هذه الحادثة الانتهائية من أكبر الضوائق للآخرين مما هي للمرضى، ويمكن التخلص منها بتجفيف المفرزات بدواء مضاد للمسكارين (هيوسين أو أتروبين كل 4 – 8 ساعات).

• الحالات *الإسعافية* مثل النـزف الرئيسي، والصمة الرئوية، والشَرَق الوخيم choking، وكسر العظام الطويلة: يعطى المورفين 10 ميلي غرام مع الهيوسين 0.4 ميلي غرام حقناً عضلياً، تقدم هذه التوليفة تفريجاً وجيزاً وبعض النساوة القصيرة الأمد بالطريق الراجع التـي يمكن أن تمتد إلى نوبة غير كاملة سارة.

• *الفُواق Hiccup* (نتيجة التشنج الحجابـي). يكون معنّداً ومنهكاً، قد يساعد إعطاء الكلوربرومازين (أو الفينوثيازينات الأخرى) أو الميتوكلوبراميد، والباكلوفين baclofen أيضاً، والنيفيديبين أو فالبروات الصوديوم.

• *الأرق Insomnia*. يستعمل تيمازيبام temazepam أو زوبيكلون zopiclone (الذي يكون أقل عرضة لإحداث التخليط عند المسنين).

• *الحكة*: راجع الفصل 16.

• *الوذمة اللمفاوية*: مثل الناجمة عن سرطان حوضي، والذي يسبب الألم قد تُساعد بالبريدنيزولون (15 – 30 ميلي غرام/يومياً).

• الضائقة النفسية: قد تساعد بمضاد للاكتئاب أو بمهدئ بحسب الظروف. قد يتخدر المرضى بسهولة ويصبحون صامتين دون شكوى، ولكن إذا لم تتبع ذلك فإن المرضى لا

---

[24] من الطبيعي والمريح أن تموت جفيفاً بدرجة قليلة، حيث يؤدي التميُّه الكامل لامتلاء المثانة (مع الإزعاج والتململ والسلس)، وسيلان اللعاب، وصلصلة الموت؛ تزيد أيضاً فشل القلب (مع زلة تعزز صلصلة الموت). إن الأنابيب الوريدية تجعل المعانقة النهائية مستحيلة (Lamerton R 1991) (Lancet 337: 981.

يزالون في ضائقة عميقة.

... لا يستطيع الحزن أن يتكلم grief that does not ...speak

يهمس القلب المشحون، ويتعرض للكسر[25] (ويليام شكسبير).

ويمكن اجتناب هذه الطريقة المزعجة في إنهاء الحياة بالاختيار الجيِّد ولاسيّما للجرعات الدوائية.

- قد ينجم *الفم* الجاف والمؤلم عن داء المبيضات (يعالج بالنستاتين nystatin)، أو التجفاف (يعطى المريض السوائل بتعقل عندما يمكن إجراء ذلك فموياً)، يمكن تدبير الأعراض بشربات صغيرة أو بمص الثلج المهروس (مع نظافة فموية مثابرة للوقاية من العدوى المزعجة)، إذا كان ذلك ناجماً عن الأدوية المضادة للمسكارين، التــي تتضمن مُضادات الاكتئاب، فيجب سحب الدواء أو تعديل الجرعة.
- يسبب *الغثيان والقيء*، سواءٌ الناجمين عن المرض أم الدواء الأفيونــي ضائقة كبيرة، وقد يكون تدبيرهما أصعب من الألم، قد نحتاج إلى دوائين يعملان بآليات مختلفة عندما يفشل عامل واحد، مثل الميتوكلوبراميد (مناهض لمستقبل D_2 الدوبامين) أو الأوندانسيترون Ondansetron (مناهض لمستقبل $5\text{-}HT_3$) أو الهيوسين (كمضاد مسكاريني)، استعمل من أجل القيء الناجم عن فرط كالسيوم الدم مضاداً للقيء وعالج السبب (الفصل 38).
- قد يسبب *العرق الليلي* ضائقة وأرقاً: يساعد الأندوميتاسين في ذلك.
- *التململ Restlessness* في العلّة الانتهائية عندما لا يوجد سبب واضح، مثل الألم، أو المثانة الممتلئة، قد يعالج بالميثوتريميبرازين methotrimeprazine (ليفوميبرازين، أو مهدئ فينوثيازينــي ذو تأثير مسكن) حقناً. قد يشرك مع المورفين (أو الدياموروفين، الذي يكون مهدئاً ومسكناً أيضاً).
- قد يصعب *بلع* الأشكال ذات الجرعية الصلبة وقد تلتصق هذه الأشكال في المريء عند المرضى الضعفاء المستلقين، ولاسيما عند عدم أخذ كمية كافية من السوائل مع الجرعة (يجب ابتلاع جرعتين كبيرتين أو 100 ميلي لتر على الأقل ويجب أن يكون جذع المريض عمودياً).
- *تواتر البول urinary frequency*؛ والإلحاح والسلسل البولي: قد يفيد الفلافوكسات flavoxate والتوليرودين tolterodine، والأوكسي بوتينين oxybutynin (مُضادات مُسكارينية)، قد تسبب هذه الأدوية احتباساً بولياً عند وجود احتباس تشريحي. قد يلطِّف ألم القثطار المستقر (مع تشنج العضلات الانعكاسي) بإعطاء الديازيبام.
- *ارتفاع الضغط داخل القحف* intracranial.

قد يستعمل الديكساميتازون بأسلوب غير محدد، تنقص الجرعة إلى 5 ميلي غرام يومياً إذا أمكن تطبيقها.

- يمكن شمُّ الرائحة المنفّرة الناجمة عن *الأورام الكمئية* fungating والقرحات الناجمة عن النمو الجرثومي اللاهوائي. قد تكسب المنفعة من تطبيق البوفيدون اليودي الموضعي Povidone Iodide أو هلامة الميترونيدازول.

المُسكنات المُخدرة أو الأفيونية المفعول[26]
Narcotic or opioid analgesics

الناهضات، الناهضات الجزئية والمُناهضَات
Agonists, partial agonists, antagonists

لا يوجد من بين العلاجات السارة التــي أعطاء الله سبحانه وتعالى للإنسان لتفريج معاناته، ما هو ناجع وشامل مثل الأفيون opium (توماس سيدينهام، طبيب، 1680).

لقد استعمل الأفيون opium (العصارة الجافة من رأس بذر الخشخاش الأفيونــي) في الأزمنة ما قبل التاريخ، ولا تزال الممارسة الطبية تتكئ على قلوانياته كثيراً، وتستعمل

[25] William Shakespeare (1564-1616). Macbth, Act 4, Scene 3.

[26] استعمل مصطلح أفيونــيّ opiate من أجل القلوانيات الطبيعية، وتملك الأفيونات والعوامل الأخرى أفعالاً شبيهة. لا يعد التمييز ملحوظاً عموماً، وليس له فائدة خاصة، نستعمل هنا الأفيونــي المفعول opioid لجميع المواد ذات المستقبلة النوعية.

كمُسَكنات، ومهدئات ومُضادات للسعال، وفي معالجة الإسهال.

لقد عُزل المكون الرئيسي الفعَال من الأفيون الخام في عام 1806 من قبل فريدرايخ سيرتونر Friedrich Sertümer، الذي اختبر المورفين النقي على نفسه وعلى ثلاثة من الفتيان البالغين. لاحظ بأن الدواء سبب حموداً دماغياً وفرَّج وجع الأسنان وسماه بعد ذلك[27] Morpheus.

يحتوي الأفيون العديد من القلوانيات alkaloids ولكن أهمها المورفين (10%) والكوديين ويستعمل البابافيرين كموسع وعائي أحياناً (راجع الفصل 27). تتوافر مستحضرات منقاة من المزائج القلوانية الأفيونية مثل papaveretum (Omnopon) المسلوبة النوسكابين noscapine الذي يشتبه بإحداثه للسمية الجينية genotoxicity.

طَرْز الفعل MODE OF ACTION

أعطيت الببيتدات الأفيونية المفعول الداخلية المنشأ (الإندورفين endorphins، والدينورفين dynorphins، والإنكيفالين enkephalins) مصطلح "مورفين الدماغ الخاص". شرح اكتشافها عام 1972 سبب امتلاك الدماغ لمستقبلات أفيونية بينما لا يوجد في الجسم أفيونيات. تلتصق هذه الببيتدات على المُستَقبِلاَت الأفيونية النوعية، ولاسيما μ (مو Mu)، δ (دلتا deta) أو κ (كابا Kappa) المتوضعة في العديد من المقرات النُخاعية وفوق النُخاعية في الجهاز العصبـــي المركزي. تعدُ المُستَقبِلاَت الأفيونية جزءاً من عائلة المُستَقبِلاَت المقترنة بالبروتين G - (راجع الفصل 7) وتفعل على فتح قنوات البوتاسيوم وتقي من فتح قنوات الكالسيوم ذات البوابات الفولطاجية voltage-gated، إذ تنقص من الاستثارية العصبونية وتثبط إطلاق نواقل الألم العصبية بما فيها المادة P.

تعدُ المستقبلة μ الأهم، وجرى تمييز نُميطين subtypes من المستقبلة هما μ_1 المترابطة مع التسكين والشمق والاعتماد، والمستقبلة μ_2 المترابطة مع الخمود التنفسي وتثبيط تحرك الأمعاء. تكون مُستَقْبِلَة الكابا κ-receptor مسؤولة عن التسكين في الحبل النخاعي وتترابط أيضاً مع الانـــزعاج. أما دور المستقبلة دلتا δ عند الإنسان فهو قليل الوضوح.

ناهضات المورفين النقي الشبيهة بالمورفين Pure morphine- like opioid agonists تفعل على مُستَقبِلاَت μ و κ بصفة عامة.

مزيج الناهضات - الناهضة والمناهضات الجزئية Mixed agonist-antagonist and partial agonists. الأدوية الأفيونية المفعول قد تكون ناهَضة لصنف واحد من المستقبلة الأفيونية، ومُناهِضَة لصنف آخر، بما يفسر الفرق في طرز الفعل المشاهدة. قد يمتلك الأفيون المفرد single opioid تأثيراً مزدوجاً ناهضاً/مناهضاً على المستقبلة المفردة، يعرف هذا بالناهض الجزئي. إنَّ البُوبرينورفين Bubrenorphine ناهض جزئي على المستقبلة μ. ومناهض على المستقبلة κ. ينتج البنتازوسين Pentazocine تسكيناً أو انزعاجاً أيضاً بتفعيل مُستَقْبِلاَت κ كابا النخاعية، ويكون مناهضاً ضعيفاً للمستقبلات μ. تمتلك الناهضات الجزئية سقفاً محدوداً من النجاعة العلاجية الذي سيورث بالمناهضة متلازمة الامتناع إذا أعطيت للأشخاص المعتمدين على المورفين أو على الهيروين (الناهضات العالية النجاعة). إضافة لذلك تنافس الناهضات الضعيفة (المنخفضة النجاعة) (الكوديين) الأفيون العالي النجاعة على المُستَقبِلاَت ولذا تنقص من شَغْل المستقبلة، وتنقص من النجاعة العلاجية للأخير. لذا يناهض الناهض الجزئي الضعيف الناهض القوي. فليس من المفاجئ إذاً وجود فروق بين الأفيُونيات من حيث التأكيد وطراز العديد من أفعَالها.

المناهضات الأفيونية التنافسية النقية Pure competitive opioid antagonists يُحصِر النالوكسون والنالتريكسون جميع المُستَقبِلاَت الأفيونية بينما لا يمتلك تأثيراً مُفعِّلاً.

إنَّ بعض الإندورفينات، والدينورفين والإنكيفالين فعَالة

[27] في المنهجيات الكلاسيكية classical methodology كان Morpheus ابن إله النوم somnus، كان يسيطر على نومه القوت الجهنمي infernal deity. كان يُمثّل على شكل جسم ضخم، أي على شكل صبـــي مُجنح عسك خشخاش الأفيون opium poppies بيده. وكانت وظيفته الرئيسية الوقوف إلى جانب سرير أبيه النائم ذي الستائر السوداء من الريش.

مثل المورفين وبعضها يمتلك نجاعة أعلى. ولقد فتح اكتشاف الوظيفة الطبيعية للآليات الأفيونية في الفيزيولوجيا والباثولوجية الفرص أمام تطورات رئيسية في التدبير العلاجي للألم، وقد تؤدي الآليات الأفيونية الداخلية المنشأ دوراً كما في الصدمة.

المورفين والأفيونيات الأخرى

Morphine and other opioids

سوف يوصف المورفين بالتفصيل والمُسَكِنات الأفيونية الرئيسية الأخرى بقدر ما تختلف عن المورفين. يفعل المورفين على نحو رئيسي مع مُستَقْبِلَه μ_1 الأفيونية (تسكين، شمق، اعتماد) ومستقبلات μ_2 (خمود تنفسي، نقص حركية الأمعاء). يمكن أن تلخص أفعَال المورفين الرئيسية كما يلي:

الجهاز العصبـــي المركزي
On the central nervous system

- *الخمود* depression الذي يؤدي إلى التسكين، والخمود التنفسي، وخمود منعكس السعال، والنوم.
- *الاستثارة* excitation، التـــي تؤدي إلى القيء، وتقبض الحدقة، والمنعكسات النخاعية المفرطة النشاط (عند بعض المرضى فقط)، والاختلاجات (نادراً).
- *تبدل المزاج*: الشمق والانزعاج.
- الاعتماد dependence؛ الذي يصيب الأجهزة الأخرى أيضاً.

الجهاز العصبـــي المحيطي
Peripheral nervous system

- التسكين وبعض التأثير المضاد للالتهاب.

تنبيه العضلات الملساء Smooth muscle stimulation

- تشنج العضلات المعدية المعوية (تأخر إمرار المحتويات والإمساك).
- تشنج السبيل الصفراوي.
- التشنج القصبـــي.

الجهاز القلبـــي الوعائي Cardiovascular system

- توسع أوعية المقاومة (الشرينات) والمواسعة (الأوردة).

تأثير المورفين على الجهاز العصبـــي المركزي
MORPHINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

يعدُ المورفين مُسكناً أفيونياً عالي النجاعة على نحو عام، ويعمل على إزالة الألم ويسمح للأشخاص بتحمل الألم، فمثلاً قد يتبلد الإحساس، ولا يستمر الشعور المزعج الناجم عن الألم، فهو ينبه الجهاز العصبـــي المركزي ويخمده كليهما، ويحرض على الارتخاء والتهدئة، والانفصال والعافية (الشمق)، وأحياناً عدم السرور (انزعاج)، ويسبب النعاس والعجز عن التركيز والنوام، يفترض دائماً بأن حالة السرور هذه لا تتخرب بالغثيان والقيء الشائعين إذا كان المريض جوَّالاً. قد تحدث إثارة ولكن هذا غير معتاد. يثير المورفين القطة والحصان، ومع ذلك فإنه من غير القانونـــي وضعه في الممارسة. يمتلك المورفين عموماً أفعَالاً منومة ومهدئة مفيدة ويجب أن لا يكون هناك تردد في استعماله كجرعة كاملة في الظروف الملائمة، كما في الألم الحاد والخوف من احتشاء عضل القلب وحوادث الطرقات.

المورفين يخمد *التنفس*، وتنقص بصفة رئيسية حساسية مركز التنفس بزيادة $PaCO_2$ في الدم، تنقص بالجرعات العلاجية في حجم الدقيقة الأولى الناجم عن تناقص المعدل ومن ثم الحجم المدي. ويحدث التخدر بثانـــي أكسيد الكربون الذي يتطور بالجرعات العالية. قد يصاب المرضى بالجرعة المفرطة بمعدل تنفسي أقل من 2/دقيقة.

يكون المورفين *خطيراً* عندما يكون السوق التنفسي مختلاً بالمرض، الذي يشمل احتباس CO_2 من أي سبب مثل الداء الرئوي المُسد المزمن .C.O.P.D، والربو، أو ارتفاع الضغط داخل القحف.

قد يزيد المورفين لزوجة *الإفرازات القصبية* عند مرضى الربو، إضافة لتأثيره على مركز التنفس، التـــي سوف تزيد مع خمود السعال وتشنج القصبات مقاومة المسالك الهوائية.

يكبت المورفين أيضاً *السعال* بفعل مركزي. فهو ينبه نواة العصب الثالث مسبباً تقبض الحدقة (حدقات نقطة الدبوس المميزة للتسمم، الحاد أو المزمن، تكون الحدقة بالجرعات العلاجية أصغر بصفة مجردة).

يُنبِّه مركز القيء في منطقة الزناد بالمستقبلة الكيميائية chemoreceptor، مسبباً الغثيان (10%) والقيء (15%)، وبالإضافة لتأثيره المزعج، فقد يكون خطيراً عند المرضى الذين تعرضوا حديثاً للعمليات البطنية وجراحة الساد cataract. ينقص مستحضر المورفين مع مضاد قيء مثل السيكليزين cyclizine (Cyclomorph) من احتمال حدوث القيء. تنبِّه أيضاً بعض المنعكسات النخاعية، مسببة رمعاً عضلياً myoclouns، ولهذا فإن المورفين غير ملائم للاستعمال في التسمم المسبِّب للاختلاج والتكزز؛ فقد يسبب المورفين نفسه الاختلاجات.

يسبب المورفين *فعلاً مضاداً* لإدرار البول بإطلاقه للهرمون المضاد لإدرار البول، وقد يكون ذلك هاماً سريرياً.

تنقص *الشهية* بالاستعمال المزمن.

الجهاز العصبـــي المحيطي Peripheral nervous system. قد يؤدي اكتشاف المُستَقْبِلاَت الأفيونية في الأعصاب الحسية وتأثيرها المثبط للوسائط الالتهابية إلى تقدم في مكافحة الألم.

تأثير المورفين على العضلات الملساء
MORPHINE ON SMOOTH MUSCLE

السبيل الهضمي Alimentary tract يفعِّل المورفين المُستَقْبِلاَت الموجودة في العضلات الملساء للمعدة (الغار antrum) وفي الأمعاء الدقيقة والغليظة مسبباً تقلصاً. ينقص التمعج ويزداد التقطع. وبذلك ينبه المورفين العضلات الملساء ويؤخر تفريغ المعدة ويسبب الإمساك، مع حالة تقلص توتري في عضلات الأمعاء. وينجم عن تأخر إمرار محتويات الأمعاء امتصاص أكبر للماء ويزيد لزوجة البراز، الذي لا يسهم في الإمساك. ولا بد من التدبير العلاجي لهذا الإمساك المحرض بالأفيون.

يزيد المورفين الضغط في القولون السينـــي والرتوج القولونية التـــي قد تصبح مسدودة وتفشل في نـــزحها للقولون. لا ينتج البيتيدين Pethidine مثل هذا الضغط العالي، ولا يقي من النـــزح ولذا فهو المفضل إذا كان ألم التهاب الرتج وخيماً بما يكفي لطلب المسكّن المخدّر. يعرض المورفين أيضاً لخطر تفاغر الأمعاء الفوري بعد العملية ويجب أن لا يعطى في انسداد الأمعاء (ما عدا في الرعاية الملطفة).

قد يرتفع الضغط *داخل المرارة* كثيراً بعد المورفين (أكثر من عشرة أضعاف في عشر دقائق)، نتيجة تشنج مصرة أودي oddi. وقد يصبح المغص الصفراوي المراري أحياناً أسوأ بالمورفين، عند المريض الذي يفترض أن تكفي الجرعة لزيادة الضغط داخل المرارة، ولكنها لا تكفي لإنتاج تسكين خفيف إضافي. وقد يحدث لدى المرضى الذين استوصلت مرارالهم، متلازمة شبيهة باحتشاء عضل القلب فتسبب التباساً في التشخيص. قد يحدث النالوكسون Naloxone تفريجاً أعراضياً شديداً، كما يحدث بثلاثي نترات الغليسيريل. يشكل المورفين سداً خلفياً للعصارة البنكرياسية كنتيجة أخرى لفعله، ويسبب ارتفاع تركيز أميلاز المصل. لذا يجب تجنب المورفين في التهاب البنكرياس، ولكن يمتلك البوبرينوفين تأثيراً أقل على ذلك الالتهاب.

العضلات القصبية Bronchial muscle تتضيق العضلات القصبية، بسبب إطلاق الهيستامين (جزئياً)، ولكن ببطء، وهو غير هام عدا عند المصابين بالربو إذ يجب اجتنابها مهما يكن بسبب تأثيره المخمد للتنفس.

السبيل البولي Urinary tract قد يكون أي تقلص في الحالبين غير هام من الناحية السريرية. وقد يحدث احتباساً بولياً (ولاسيما في ضخامة البروستاتة) نتيجة التشنج المختلط لمصرة المثانة وللتهدئة المركزية مما يجعل المريض يتجاهل الرسائل الواردة من المثانة الممتلئة.

عندما يستعمل المورفين، تكون تأثيراته على العضلات الملساء مكروهة عموماً، وقد يعطى الأتروبين بأسلوب متواقت لمناهضة التشنج. وللأسف لا يمكن مقابلة ارتفاع الضغط المحرض في الجهاز الصفراوي على نحو فعّال دائماً، أو استعادة تمعج Peristalsis الأمعاء. سوف يرخي ثلاثي نترات الغليسيريل التشنج المحرض بالمورفين.

تأثير المورفين على الجهاز القلبـــي الوعائي
MORPHINE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

يسبب المورفين بفعله المركزي اختلالاً في المنعكسات

الوعائية الودية (مسبباً توسعاً وريدياً شريانياً) وتنبيهاً للمركز المبهي (تباطؤاً قلبياً) ويسبب أيضاً إطلاقاً للهيستامين (توسعاً وعائياً). هذه التأثيرات غير هامة عادة، ولكنها قد تنفع في فشل البطين الأيسر الحاد، حيث تفرج الضائقة النفسية بالتهدئة، والضائقة القلبية بإنقاص السوق الودي وطليعة التحميل (بتوسع الأوعية)، والضائقة التنفسية باختلاص rendering المركز ليصبح غير حساس للمنبهات الواردة من الرئتين المحتقنتين.

تتضمن *التأثيرات الأخرى* للمورفين: التعرق، وإطلاق الهيستامين، والحكة، وانتصاب الشعر.

التحمل TOLERANCE

يتّسم الاستعمال المزمن للمورفين والأفيُونيات الأخرى بتحمل مكتسب للتأثيرات المحمدة الناهضة depressant agonist مثل الفعل المُسَكِّن، والخمود التنفسي (تصبح الجرعة المميتة أعلى)، ولكن ليس لبعض التأثيرات الناهضة المنبهة stimulant agonist مثل الإمساك وتقبض الحدقة، التـي تدوم.

تحرض الأفيُونيات التـي تمتلك أفعَالاً ناهضة/مناهضة (ناهضات جزئية) على تحمل التأثيرات الناهضة وليس على تحمل التأثيرات المناهضة، لا يُحرض النالوكسون (مناهض نقي) على التحمل بذاته. ثمة تحمل متصالب cross-tolerance بين الأفيُونيات (من أجل الاعتماد والسحب راجع ما سيأتـي).

يتنامى التحمل المكتسب مع الأيام بالاستعمال المتواتر المستمر ثم يزول (تغايرية الأفعال المختلفة) على مدى بضعة أيام إلى أسابيع.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

يخضع المورفين الفموي للاستقلاب ما قبل المجموعي بوضوح (بدرجة رئيسية بالاقتران في جدار الأمعاء والكبد) ويصل حوالي 20% من الجرعة فقط إلى الدوران المجموعي؛ تكون الجرعة البدئية الفموية حوالي ضعفي الجرعة المحقونة. يمتص بسرعة ولاسيّما بعد إعطائه تحت الجلد أو عضلياً عندما يكون الدوران طبيعياً، ولكن سوف يتأخر الامتصاص في الصدمة الدورانية ويفضل حينها أن يعطى المورفين وريدياً.

يُستَقْلَب المورفين في الدوران المجموعي في الكبد والكلية؛ تتضمن المُستَقْلَبات metabolites المقترنة الفعَالة فارماكولوجياً المورفين – 6 – غلوكورونيد والمورفين – 3 – غلوكورونيد[28] يطرح المورفين (10%) ومستقلباته بدرجة كبيرة من طريق الكلية ويطول ذلك في حال فشل الكلية، لذا لا بد عند مثل هؤلاء المرضى من وجود ضمانات كافية والحرص عند انتقاء المورفين وتقرير جرعته والفترة بين الجرعات. إن العمر النصفي للمورفين 3 ساعات (ومستقلباته الفعَالة أطول قليلاً) ومدة تسكينه المفيدة 3 – 6 ساعات (أقصر عند الشباب مقارنة مع المسنين).

يعبر المُورفين المشيمة placenta ويكبت مركز التنفس الجنينـي عند الولادة.

تتضمن الطرق الأخرى للإعطاء فوق الجافية epidura (في التوليد obstetric) وداخل القُراب intrathecal (راجع الفصل 18)، حيث تُعطى جرعات منخفضة جداً بيد الاختصاصيين.

الاستعمالات الرئيسية للمورفين ومُضَاهئاته
PRINCIPAL USES OF MORPHINE AND ITS ANALOGUES

- تفريج الألم المعتدل إلى الوخيم الحاد (أو الألم المزمن وغالباً في العلة الانتهائية).
- تفريج القلق في المرض الخطير والمرعب المتشارك مع الألم، مثل الرضح.
- تفريج الزلة dyspnoea في فشل البطين الأيسر الحاد، وفي السرطان الانتهائي.
- التمهيد للتخدير من أجل الجراحة.

---

[28] يبدو أن مُستَقْلَبات المورفين تستبطن ظاهرة فضولية من الألوديتيا Allodynia، وذلك عندما يعانـي من منبه غير مؤلم بدرجة طبيعية على أنه مؤلم، يعنـي hyperalgesia فرط التألم، حيث يعانـي من الألم المتزايد من منبه ألمي معروف، ولوحظ الرمع العضلي myoclonia عند بعض المرضى بعد جرعات كبيرة ومطولة من المورفين؛ قد يكتنف الشرح المورفين – 3 – غلوكورونيد الذي يناهض التأثير المسكن للمورفين والمورفين – 6 – غلوكورونيد.

- المكافحة الأعراضية للإسهال الحاد غير الخطير كما في إسهال المسافرين (كوديين).
- كبت السعال (كودين).
- إنتاج الشمق Euphoria بالإضافة إلى تفريج الألم عند الاحتضار (الموت).

قد يتداخل الغثيان، والقيء والانــزعاج المحرضين بالأفيون مع أي من التأثيرات المرغوبة.

الجرعة Dose. ثمة اختلاف فردي كبير: إذ إنّ إعطاء 10 ميلي غرام من المورفين تحت الجلد أو عضلياً عادة ما يكون كافياً، وتزداد التأثيرات غير المرغوبة بجرعة 15 ميلي غرام التـــي تفوق الجرعة التسكينية، ويعطى وريدياً (ببطء) بحوالي ربع الجرعة العضلية إلى نصفها. ويعطى عن طريق الفم. إذ يمكن تحصيل كبت الألم المستمر بإعطاء المورفين فموياً وتحت الجلد كل 4 ساعات.

المورفين والمرض Morphine and disease. عندما يترافق المورفين مع تضيق الأوعية المحيطية كما في الرضح، فإن إعطاء المورفين تحت الجلد أو عضلياً قد يبدو غير فعّال بسبب فشله بالدخول السريع للدوران المجموعي، قد يؤدي تكرار الجرعة قبل امتصاص الجرعة الأولى إلى التسمم عندما يزول تقبض الأوعية. يجب أن يعطى المورفين في مثل هذه الظروف وريدياً ببطء (2.5 ميلي غرام كل 2 – 3 دقيقة). أما إذا كان حجم الدم منخفضاً، فقد يسبب المورفين نقصاً خطيراً في ضغط الدم.

قد تسبب الجرعات الصغيرة في حال الفشل الكبدي سباتاً (راجع الفصل 33)، وقد يكون خطيراً في قصور الدرقية (بطء الاستقلاب). يعدُ المورفين خطيراً في النوبة الربوية الحادة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects (نمط A). نوقشت التأثيرات الضائرة نمط (A). سيعالج الاعتماد والجرعة المفرطة أدناه. يتطلب استعمال الأفيون في طب التوليد عناية خاصة.

التآثرات Interactions. يُؤيِّد المورفين (وأيضاً البيتيدين والأفيُونيات الأخرى) بمثبطات أكسيداز أحادي الأمين. سوف يمتلك أي مخمد للجهاز العصبـــي المركزي (بما فيها الكحول) تأثيرات مُضافة. يعدُ المرضى المعرضين حديثاً للعوامل المُحصرة العصبية العضلية (ما لم يعاكس ذلك بدرجة كافية) بإعطاء نيوستيغمين مثلاً (neostigmine) ذوي اختطار لتأثيرات المورفين المخمدة للتنفس. قد تُنقَص تأثيرات الأدوية المُدرة للبول لأن المورفين ينقص إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول. تتضمن التآثرات المفيدة تقوية الأثر في تفريج الألم بوساطة مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والديكسامفيتامين.

الاعتماد الأفيوني OPOID DEPENDENCE

يبدأ الاعتماد الفيزيائي (الجسمي) بالحدوث خلال 24 ساعة إذا أعطي المورفين كل 4 ساعات، وبعد الجراحة عند بعض المرضى وربما يخضعون على نحو غير مقصود لمتلازمة الامتناع التـــي تفسر بالإزعاج التالي للجراحة عموماً.

سرعان ما قد يصل التحمل المكتسب لدرجة عالية، وقد يأخذ المدمن 600 ميلي غرام (تكافئ 400 ميلي غرام من الهيروين) أو أكثر بعدة مرات يومياً. ربما يأخذ المدمن الوسطي حوالي 300 ميلي غرام. تتفاوت مدة التحمل بعد توقف الإعطاء بحسب الأفعال المختلفة، من بضعة أيام إلى أسابيع. لذا فالمدمن الذي يخضع للسحب وفقدان التحمل والذي يستأنف سيرة الأفيون فيما بعد فقد تكون الجرعة المفرطة لديه مغفلةً.

يسبب الاعتماد على المورفين أو الهيروين عجزاً فيزيائياً واجتماعياً أكبر من الاعتماد على الأفيون (راجع معالجة الألم عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون). يؤدي التعرض للأفيونيات Opioids إلى تبدلات تلاؤمية في الجهاز الأفيونـــي الداخلي المنشأ وإلى تبدلات في عدد المُستَقْبِلاَت والحساسية والاستجابة الخلوية. عادة ما يحرِّض السحب المفاجئ للأفيون المعطى متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal، التـــي كثيراً ما تتضمن أفعالاً متعاكسة مع الأفعَال الطبيعية للأفيونيات، كذلك تتحور الآليات بوساطة الأفيُونيات الداخلية المنشأ، حيث تخمد هذه الآليات بالإعطاء المستمر للأفيون، يمكن أن يوصف ارتداد الامتناع المفاجئ كعاصفة نورأدرينية.

متلازمة الامتناع الحاد

ACUTE WITHDRAWAL SYNDROME

(المورفين، الهيروين)

عندما تفوت المدمن حقنته الأولى، يَشعر بضائقة الامتناع الخفيف (يشعر بأن العادة قادمة)، ولكن قد يكون ذلك بسبب سيكولوجي أكثر من كونه فيزيولوجياً، يؤدي الخوف دوراً هاماً في متلازمة الامتناع. قد يعطي الغُفل في هذه المرحلة تفريجاً. إذ يصبح المدمن في خلال 8 – 16 ساعة من الامتناع عصبياً على نحو متزايد ومصاباً بالتململ والقلق، بحيل الحجز المغلق لمقاومة هذه الأعراض. وسوف يبدأ المدمن بالتثاؤب yawn في خلال 14 ساعة (وبدرجة أقل عادة) على نحو متواتر، ويتعرق بغزارة ويحدث غثيث من العينين والأنف مع زكام رأسي وخيم مرافق.

تزداد قوة هذه الأعراض خلال 24 ساعة الأولى، بعد ذلك تتوسع الحدقة، وتحدث موجات ناكسة من لحم الوز أو جلد الوز goose-flesh. يحدث نفضان وخيم في العضلات خلال 36 ساعة ومغص مؤلم في الظهر والساقين وفي البطن، تطلق جميع سوائل الجسم بغزارة، يكون القيء والإسهال حاداً، وتقل الشهية للطعام ويعجز الشخص عن النوم. ويرتفع معدل التنفس بأسلوب برحي (حاد Steeply). يزداد كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بدرجة وسطية إلى درجة عظمى ما بين اليوم الثالث والرابع. ترتفع الحرارة حوالي 0.5 درجة مئوية وسطياً، وتختفي بعد اليوم الثالث، يرتفع محتوى سكر الدم بحدّة حتـــى اليوم الثالث أو بعد ذلك، يزداد معدل الاستقلاب الأساسي على نحو حاد خلال 48 ساعة الأولى.

يمكن أن تقاس هذه العلامات الموضوعية لضائقة السحب، وتكون دواعي الاستعمال الشخصانية متساوية على نحو وخيم مع العلة وتصل إلى الذروة peak خلال 48 – 72 ساعة بعد الجرعة الأخيرة من الأفيون، ثم تزول تدريجياً بعد ذلك في خلال 5 – 10 أيام تالية. تكون متلازمة الامتناع المخصوصة محدودة ذاتياً self-limiting وسوف تكون البقيا عند معظم المدمنين بدون مُساعدة طبية (يعرف هذا برفس العادة أو الديك الرومي البارد). إن السحب المفاجئ غير إنسانـــي inhumane، ولكن مع استعمال الأدوية مثل الميثادون methadone، فـــقد تنقص ضائقة السحب بدرجة هامة جداً[29].

التدبير العلاجي لاعتماد الأفيون

MANAGEMENT OF OPIOID DEPENDENCE

الأفيون Opioid عادة ما يُدبَّر *الانسحاب* من الاعتماد[30] بدواء أفيونـــي آخر بديل. والميثادون هو المعالجة المختارة، إذ يمتلك ألفة لمُستقبلة مو μ ويشبه المورفين ولكنه يشغل المستقبل لفترة أطول (24) ساعة ولكن تعديله وتأثيره البطيء يهوِّن أعراض السحب. إنّ المعايرة الصاعدة لتأثيره للوصول إلى الجرعة التـــي تقي من أعراض السحب بسيطة نسبياً (الجرعة البدئية 10 – 20 ميلي غرام/يوم). ويتم بعد ذلك إنقاص سلسلي في الجرعة، تأخذ معظم التدابير السريعة 7 – 21 يوماً ولكن عادة ما تتطلب هذه العملية عدة أشهر مع انحسار تدريجي يترافق مع انخفاض الجرعة. يعدُّ الميثادون الدواء المفضل أيضاً في برامج الصيانة الأفيونية opioid *maintenance programmes* عند المدخنين الذين يتجنبون السحب.

يكون الميثادون مسلياً diverted (تجارة السوق السوداء) مقارنة مع الأدوية قصيرة الأمد. يقدم في المملكة المتحدة مزيج خاص من الميثادون Methadon Mixture 1 ميلي غرام/ملي لتر (يكون التركيز جزء من اللقب الرسمي) للتدبير العلاجي عند مدمنـــي الأفيون، وهو ذو لون أخضر ومحضَّر بطريقة تمنع حقنه[31].

بُوبرينورفين Buprenorphine هو دواء بديل للميثادون، ويمتلك مدة فعل طويلة، ولكنه ينبه مُستَقْبِلَة مو μ ويحصرها (فهو ناهض جزئي) ويمكن أن يعزز أعراض السحب عند المرضى الذين يأخذون جرعة عالية من الأفيون. يبدو أن البوبرينورفين ذو تأثير شمقي euphoriant أقل من المورفين. وهو غير نوعي، ويمكن استعماله كمناهض في الاختبار التشخيصي عند المدمنين المشتبه بهم، والذي يستعمل هو النالتريكسون naltrexone، المناهض النقي، الذي يُحصِر التأثير

---

29 From Maurer D W, Vogel V H 1962 Narcotics and narcotic addiction, Thomas, Springfield, Illinois. Courtesy of the authors and publisher.

30 For a general account, see Drug Misuse and Dependence– Guidelines on Clinical Management. HMSO, London, 1999.

31 يمتلك قوة 2.5 من لعوق linctus الميثادون، من أجل السعال (أصفر وبنـــي) يجب أن لا يسبب التباساً.

الشمقي للأفيون وقد يستعمل للوقاية من النكس عند المدمنين سابقاً.

الأدوية اللاأفيونية Nonopioid. يمكن معالجة متلازمة الامتناع أيضاً بأدوية لا أفيونية. إذ يثبط اللوفيكسيدين Lofexidine التدفق الودي المستقل ولكنه يمتلك فعلاً ناهضاً لمستقبلات α_2 (ألفا -2) الأدرينية قبل المشبكية المركزية وبذلك ينقص تأثيرات فرط النشاط النور أدرينـــي (راجع ما سبق). وهو شبيه بالكلونيدين clonidine. (راجع الفصل 23) ولكنه قلّما يسبب نقص ضغط الدم. توحي البيِّنة بأن اللوفيكسيدين فعّال مثل الميثادون في الإشراف على السحب عند مجموعات المقيمين في المؤسسات أو في الأوضاع المجتمعية، لا يمتلك قيمة في الشارع، ولا يُعرض للمتاجرة به.

تحدث متلازمة الامتناع عند الولدان من أمهات معتمدات، ولا بدَّ من تجنب إنقاص استعمال الأفيون عند الأم في الحمل المتأخر، إذ قد ينتج عن ذلك متلازمة امتناع وليدية neonatal وخيمة جداً، ولا يمكن التكهن بها.

الجرعة المفرطة OVERDOSE

يحدث الموت (من جميع الأفيُونيات، المنخفضة النجاعة والعالية النجاعة، الناهضة والناهضة الجزئية) نتيجة الفشل التنفسي. يكون ضغط الدم عادة مُصاناً جيداً، إذا كان المريض بوضع الاستلقاء، وقد يسبب عوز الأكسيجين فشلاً دورانياً. قد تتوسع في هذه المرحلة (حدقة ثقب الإبرة) الحدقة (وكذلك إذا كان هناك انخفاض في الحرارة). إن تزامن تقبض الحدقة مع بطء التنفس يعطي التشخيص الذي يعدُّ حيوياً لوصف *النالوكسون*، المناهض التنافسي الانتقائي المنقذ للحياة[32]. لا يمتلك النالوكسون أياً من تأثيرات المورفين الناهضة (خمود تنفسي، تقبض حدقة، غيبوبة)، ويكون مأموناً كاختبار تشخيصي للمريض غير الواعي النعسان المشتبه بتناوله جرعة مفرطة من الأفيون. إنَّ العمر النصفي للنالوكسون (1 ساعة) أقصر من معظم الأفيونيات وقد يحتاج لجرعات متكررة أو التسريب. يكون المرشد العلاجي هو الحالة التنفسية وليس الوعي. يجب مراقبة المرضى المفرطي الجرعة من أجل رجعة الخمود التنفسي، الذي يستطبُّ فيه إعطاء آخر للنالوكسون. فضلاً عن النالوكسون تكون المعالجة نفسها في أي جرعة مفرطة لأي مخمد دماغي، غالباً ما يأخذ المدمنين الدواء بجرعات مفرطة، إما على نحو عارض أو لا، يعاكس النالوكسون الخمود التنفسي المهدد للحياة وسوف يُحرض كذلك متلازمة الامتناع (النورأدرينية). تعدُ المراقبة القلبية الوعائية الحريصة ضرورية، باستعمال عوامل إحصار المستقبلة الأدرينية المحيطية وربما للوفيكسيدين (راجع ماسبق)، وفقاً للاحتياج.

تصنيف الأفيونيات وفقاً للنجاعة المُسَكِنة
Classification of Opioids by analgesic efficacy

نجاعة الأفيونيات	
عالية النجاعة من أجل الألم الوخيم	منخفضة النجاعة من أجل الألم الخفيف أو المتوسط
بوبرينورفين *buprenorphine	كودين Codeine
ديكسرومورامايد dexromoramide	ديهيدروكودين dihydrocodeine
ديامورفين (هيروين) diamorphine (heroin)	بروبوكسيفين dextroproxyphene
ثنائي البيبانون dipinanone	نالبوفين *Nalbuphine
ميبتازينول *meptazinol	بنتازوسين *Pentazocine
ميثادون methadone	
مورفين morphine	
بابافيرتوم papaveretum	
بيثيدين (ميبيريدين) Pethidine (meperidine)	
فينازوسين Phenazocine	
ترامادول Tramadol	
* ناهض جزئي partial agonist	

[32] كما يوضح الوصف التالي.. رأينا هذا الرجل مستلقياً على الأرض مع رَجُلين يحاولان مساعدته.. كانوا يحاولون مساعدته على التنفس فماً لفم mouth – to – mouth وأدركنا عندما ركضنا نحوهم، أن ذلك لم ينفع، كان الرجل مزرقاً ويتنفس بصعوبة، أعطيته مباشرة أمبولة النالوكسون لم أفكر أننـــي أستطيع ان أجد وريداً، فقط حقنتها ببطء في ذراعه العلوي، بدأ الرجل يستيقظ، وبدأ يتنفس ويرتعد قليلاً، عندما وصل مساعدو الطبيب أخبرهم بأننـــي أعطيته النالوكسون.. فقالوا واو (نجاح باهر)! بذلك أيها الرجال أصبح لديكم النالوكسون الآن.

ملاحظات:

- إن التقسيم إلى صنفين ليس مطلقاً إذ إنَّ بعض الأدوية التـــي أدرجت من أجل الألم المعتدل قد تكون فعّالة في الألم الوخيم بالحقن.
- يعدُّ الفينتانيل، والألفيناتيل alfenatil، والرميفيناتيل remifentainl أفيونيات عالية النجاعة تستعمل في الجراحة والتخدير.

المناهضات الجزئية Partial agonists لقد طورت دون إدراك بأمل التخلص من احتمال المعاقرة بينما ثبتت نجاعتها المُسَكِنة. إن هذه الناهضات الجزئية هي فعلاً أقل مسؤولية عن تحريض الاعتماد والخمود التنفسي من الناهضات النقية، ولكنها قد تحرض تفاعلات مُحاكية للذُهان psychoto-mimetic. يكون فعلها المناهض antagonist بيِّناً evident مقابل جرعات كبيرة من الناهض كما هو عند المدمنين.

الايتورفين Etorphine هو أفيون عالي النجاعة يُشرك مع مضاد للذهان، يستعمل في تثبيت الحيوانات في الممارسة البيطرية. تكفي الجرعات المستعملة في الحيوانات الكبيرة لقتل إنسان بالغ إذا تم رُشَّ splashed الدواء على الجلد أو الأغشية المخاطية أو كان هناك خدش بالإبرة. يجب أن يستعمل المناهض التنافسي، أي النالوكسون، (أو الديامورفين الذي يرافق المستحضرات البيطرية، ويكون موسوماً LABELLED للاستعمال عند الحيوانات فقط) مباشرة عند الإنسان في هذه الوضعية الإسعافية المُلحة. (لا تتأخر في إحضار مستحضر بشري رسمي إذ حدث الموت أثناء عمل ذلك). إغسل غسلاً غريزاً مقر الرش *فوراً*.

ملاحظات على الأفيونيات الفردية

Notes on individual opioids

تراعى الأفيُونيات التـــي ستناقش فيما بعد بحسب العلاقة مع المورفين. لاحظ بأنه *من غير الضروري أن يشير العمر النصفي $t^1/_2$ إلى مدة التسكين المفيدة*، التـــي تكون ذات علاقة بالألفة إلى المُستَقبِلَات الأفيونية، ولكن يعطي العمر النصفي معلومات مفيدة عن التراكم.

الكوديين (ميثيل مورفين) **CODEINE** (methylmorphine)

الكوديين هو أفيون منخفض النجاعة يرتبط بمستقبلات مو μ، يتحول 10% منه إلى المورفين (عمره النصفي 3 ساعات). يفقد نجاعته تجاه الألم الوخيم ومعظم أفعاله أقوى من المورفين بحوالي عشر مرات، أما الفروق الكيفية عن المورفين فهي أن الجرعات الكبيرة تسبب إثارة. يحدث الاعتماد ولكن بدرجة أقل من المورفين.

يستعمل على نحو رئيسي من أجل الألم الخفيف والمعتدل والسعال (يترافق الاستعمال المديد بإمساك مزمن)، ويستعمل من أجل ضبط الأعراض القصيرة الأمد للإسهال الخفيف المدة. ثمة العديد من المستحضرات من أجل السعال، مثل لعوق الكوديين Codeine Linctus، ومن أجل الألم حيث تشيع مشاركته مع الباراسيتامول و/أو الأسبرين.

البيتيدين (ميبريدين) **PETHIDINE** (meperidine)

جذب البيتيدين الانتباه كمسكن ممكن لأنه يسبب انتصاباً وتوقفاً في ذيول (tails) فئران المخبر (ظاهرة ستروب straub)، وتتصف الأدوية الشبيهة بالمورفين بأنها تسبب تشنج المصرة الشرجية.

يرتبط البيتيدين بمستقبلات μ وκ، وهو فعّال في الألم المعتدل والوخيم ولكن مدة فعله أقصر من المورفين. وهو فعّال مقابل الألم الذي يكون خارج سيطرة الكوديين. على الرغم من أن بنيته لا تتشابه كثيراً مع المورفين، يمتلك البيتيدين العديد من الخصائص الشبيهة، بما فيها إمكانية مناهضته بالنالوكسون.

يختلف البيتيدين عن المورفين كما يلي
Pethidine differs from morphine in that it

- غير مفيد في كبت السعال.
- قلما يحدث إمساكاً، ولكن تأثيره في الأمعاء الصغيرة العلوية شبيه بالمورفين ويتضمن تقلص مصرة أودي.
- قلما يسبب احتباساً بولياً ولا يطيل الولادة.
- يمتلك تأثيراً خفيفاً كمنوم.
- يمتلك مدة تسكين أقصر (2 – 3 ساعة).

يُستَقْلَب البيتيدين في الكبد بوضوح ويفرغ الدواء الوالدي parent drug ومستقلباته في البول (عمره النصفي 5 ساعات)، وقد ثبت أن النوربيتيدين يمتلك فعّالية فارماكولوجية وقد يتراكم على نحو خطير عندما تكون وظيفة الكلية عليلة أو مختلة.

يسبب البيتيدين القيء في أحيان كثيرة كما يفعل المورفين، ويمتلك تأثيرات شبيهة بالأتروبين، وتشمل جفاف الفم وتغيّم الرؤية (شلل العضلة الهدبية وأحياناً توسع الحدقة، على الرغم من تقبض الحدقة عادة). يمكن أن تسبب الجرعة المفرطة أو استعماله عند مرضى الفشل الكلوي تنبيهاً للجهاز العصبي المركزي (رمع عضلي، اختلاجات) ناجماً عن النوربيتيدين.

ثمة خلاف في مدى إخماد البيتيدين للتنفس وربما تتساوى جرعاته المُسَكِنة مع الجرعات المخمدة للمورفين (equianalgesic).

يحدث الاعتماد على البيتيدين مع بعض التحمل، ولاسيما للتأثيرات الجانبية، ولكن تكون تأثيراته النفسية أقل ثباتاً وأقل وضوحاً من المورفين. يمتلك البيتيدين ميزات واضحة أكثر من المورفين من أجل الألم الذي لا يكون وخيماً جداً، ويستعمل كثيراً. عادة ما يعطى فموياً (50 – 100 ميلي غرام)، تحت الجلد أو عضلياً (25 – 100 ميلي غرام) وتدوم تأثيراته 2 – 3 ساعات. كثيراً ما يستعمل في التوليد لأنه لا يؤثر في المخاض كما يفعل المورفين، ولكنه يصل للجنين ويمكن أن يخمد التنفس عند الولادة.

الميثادون METHADONE

هو دواء تخليقي شبيه بنيوياً وفارماكولوجياً مع المورفين، يفعل على نحو رئيسي على مُستَقبِلَة مو μ. يستقلب المتيادون بدرجة كبيرة إلى منتجات تفرغ في البول (العمر النصفي 8 ساعات). إن الملمح الرئيسي للميثادون هو مدة فعله. وقد يدوم فعله التسكيني لأطول من 24 ساعة. إذا استعمل الميثادون من أجل الألم المزمن في الرعاية المطلقة (كل 12 ساعة) فيجب أن يقدم أفيون ذو عمر نصفي قصير من أجل الألم الاختراقي breakthrough pain بدلاً من إعطاء جرعة إضافية من الميثادون.

إن مدة فعله الطويلة مفضلة أيضاً في الاستعمال لتغطية سحب الأفيون (راجع ما سبق). ينقص شغل المُستَقبِلات الأفيونية بالميثادون التأثيرات المرغوبة للأفيونات الأخرى، وينقص التعديل البطيء لوخامة السحب. يشعر المدمنون المتعاونون بدرجة كافية عند تناول الميثادون فموياً بنقص الاشتهاء (وقلة الضرب/الدنين/الهجوم Kick/buzz/rush) من الإعطاء الوريدي للهيروين والمورفين لأن مستقبلاتهم تكون مشغولة مسبقاً بالميثادون ويجب أن يكون الدواء الوريدي منافساً. يحدث الاعتماد ولكنه أقل وخامة من المورفين أو الهيروين. ذكرت التقارير حدوث وفيات عند المدمنين الذين أدخلوا لبرامج إعطاء الميثادون كبديل ونُسب ذلك إلى تأثيرات قلبية وعائية لفعل مثبت للغشاء على نحو غير شبيه بالمورفين.

يشيع القيء بالميثادون (على الرغم من أنه أقل من المورفين) ولاسيَّما إذا كان المريض جوالاً ambulant، وتكون التهدئة أقل.

يفيد الميثادون في السعال الوخيم.

ديامورفين (هيروين) **DIAMORPHINE** (heroin)

خُلِّقَ هذا الدواء على نحو جزئي semisynthetic أولاً من المورفين في مستشفى سان ماري في لندن St. Mary's Hospital, London في عام 1874. ثم أدخل كعلاج للسعال ولمعالجة إدمان المورفين عام 1898، ولقد ثُمِّن فيما بعد بأنه يشفي من إدمان المورفين ثم أصبح هو نفسه عاملاً مسبباً للإدمان.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يتحول الديامورفين (ثنائي أسيتيل المورفين) خلال دقائق في الجسم إلى المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين، المستقلب لكلا الدوائين، تنجم تأثيرات الديامورفين على نحو رئيسي من أفعَال المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين على مُستَقبِلات M وبدرجة أقل على الكابا κ. يعطى الديامورفين حقناً ويمتلك عمراً نصفياً يعادل 3 دقائق. وعندما يعطى فموياً يخضع إلى الاستقلاب ما قبل المجموعي بالمرور الأولي ويصل

فقط المورفين (عمره النصفي 3 ساعات) ومستقلباته إلى الدوران المجموعي. لذا يعد الديامورفين طليعة دوائية prodrug بالأساس. قد تنجم الفعّالية الأكبر للديامورفين (1 ميلي غرام من الديامورفين تساوي 1.5 ميلي غرام من المورفين) عن مستقلبة 6- أحادي أسيتيل المورفين وإلى الاستعمال الشائع للمورفين كسلفات sulphate وللديامورفين كديهيدروكلوريد.

الاستعمال Use. يستعمل الديامورفين طبياً من أجل الألم الحاد مثل احتشاء عضل القلب والألم المزمن مثل الرعاية الملطفة. يقدم الديامورفين تفريجاً أسرع للألم أكثر من المورفين لأنه أكثر ذوباناً في الشحم ويصل إلى الدماغ بسهولة أكبر. ومدة فعله مثل المورفين نفسه، وقد يسبب الغثيان ونقص ضغط الدم بدرجة أقل من المورفين. الديامورفين أكثر ذوباناً من المورفين بدرجة مفيدة[33]. إن كل ذلك ومع فعّاليته الأكبر (ذو نجاعة أكبر مع علاقته مع الوزن ولذلك يتطلب حجماً أصغر) جعلت الديامورفين ملائماً لإتيائه delivery تسريباً تحت الجلد من خلال مسواق ذي محقنة syringe driver عندما يتطلب الضبط المستمر للألم في الرعاية الملطفة، ولا يمكن تحصيل ذلك بإعطاء المورفين فموياً enteral (فموي، شدقي buccal، تحاميل) (راجع التحكم بالتسكين عند المريض). يستعمل الديامورفين أيضاً لمعالجة السعال الوخيم (لعوق الديامورفين).

المعاقرة Abuse. نعرف الآن أن الديامورفين (هيروين) هو الأكثر فاعلية potent من بين جميع الأفيونيات المُحدِثة للاعتماد. يعدُّ أكثر فعّالية من المورفين بالنسبة للأوزان weight-for-weight وهذا مهم في التهريب غير المشروع illicit traffic للديامورفين لأنه يأخذ حيزاً أقل، تعدُّ الآن كل البلاد التـي تصنع الديامورفين حتـى لو كان للاستعمال الطبـي مخالفة للقانون illegal.

إن البلد الأول الذي منع الديامورفين كعلاج بسبب الإدمان الدوائي الواسع الانتشار هو الولايات المتحدة الأمريكية، التـي منعت صناعة الديامورفين عام 1924، التـي تحرضت بارتفاع مشكلة الإدمان، ولم تتشجع بعد، عقب الخبرة بهذا الأسلوب في منع الكحول (1919 – 1933).

لقد اتجهت الجهود العالمية عام 1953 لتحصيل حظر الديامورفين في الطب (لذا فإن أي ديامورفين، حيثما وُجد يُعدُّ مخالفاً للقانون) وقد وافقت العديد من البلدان. ولم توافق المملكة المتحدة بسبب الإمدادات الشرعية legitimate supplies الطبية ولم تكن قد أدخلت بعد في القنوات غير المشروعة illicit. (حيث بقيت متوافرة للاستعمال الطبـي ولكنها لم تصدَّر). سوف يكون الحظر الآن عديم الجدوى pointless إذ إنَّ الديامورفين المخالف للقانون متوافر بسهولة حول العالم.

البنتازوسين PENTAZOCINE

يقدم البنتازوسين نمطاً من التسكين يختلف عن المورفين. وربما ينجم تأثيره المُسَكِن عن مو μ (التـي يعطي المورفين التسكين من خلالها). ولذا يستطيع البنتازوسين أن يسبب متلازمة الامتناع عند المدمنين (تأثيرٌ مناهضٌ)، ويستطيع أيضاً تحريض الاعتماد السيكولوجي والفيزيائي (تأثيرٌ ناهض)، وقد يكون ذلك وخيماً. لم يبرهن على وجود محلول لفصل خصائص التسكين عن الخصائص المنتجة للاعتماد، كما كان الأمل في البدء. تتقارب نجاعته التسكينية من المورفين، ولكن فعّاليته (وزناً لوزن) هي حوالي ثلث المورفين. مقارنة مع المورفين، ينتج البنتازوسين تفريجاً أقصر مدة للألم، وأقل اعتماداً (الذي يحدث بالتأكيد)، وينتج كذلك تأثيرات مُحاكية للذهان، وهو أقل تخميداً للتنفس (يمكن أن يعاكس النالوكسون الخمود التنفسي بفرط الجرعة).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُستقلب البنتازوسين في الكبد بصفة أساسية ويفرغ أقل من 10% منه دون تبدل في البول (عمره النصفي 5 ساعات).

الاستعمالات Uses. يعطى البنتازوسين لتفريج الألم المعتدل إلى الوخيم، ويعطى أيضاً في الألم المزمن لأن مسؤوليته الحرضة للإدمان أقل من المورفين. يحدد تأثيره المزعج من

---

[33] الذوبانية في الماء: سلفات المورفين 1 في 21؛ هيدروكلوريد الديامورفين 1 في 1.6.

فائدته.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن التأثيرات الضائرة لهذا الناهض الجزئي partial agonist: الغثيان، والقيء، والدوخة، والتعرق، وفرط ضغط الدم، والخفقان، وتسرع القلب، واضطراب الجهاز العصبي المركزي (شمق، انـزعاج، مُحاكاة للذهان). يؤثر البنتازوسين على الجهاز القلبي الوعائي، فيرفع ضغط الدم الانقباضي والضغط الشرياني الرئوي ولا يستعمل في احتشاء عضل القلب.

فينازوسين Phenazocine هو ناهض ذو نجاعة عالية ولاسيما في المغص المراري لأنه يمتلك قدرة أضعف من الأفيونيات الأخرى في إحداث تشنج مصرة أودي. قد يعطى تحت اللسان إذا كان المريض مصاباً بالقيء.

بوبرينورفين Buprenorphine هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية لمستقبلة مو μ ومناهض لمستقبلة كابا κ. قد تشرح ألفته العالية للمستقبل (تماسك الارتباط tenacity of binding) سبب معاكسة الخمود التنفسي جزئياً فقط بالنالوكسون، وقد يحتاج إلى منبه التنفس (دوكسابرام Doxapram) في الجرعة المفرطة، أو للتهوية الميكانيكية. يمتلك مسؤولية أقل في تحريض الإدمان والخمود التنفسي من الناهضات النقية، وتأثيره قليل على الجهاز القلبي الوعائي وربما لا يحرض على تشنج مصرة أودي. وعمره النصفي 5 ساعات، يعطى البوبرينورفين بالطريق الشدقي buccal (تحت اللسان) (200 – 400 مكروغرام) أو عضلياً أو حقناً وريدياً بطيئاً (300 – 600 مكروغرام). وهو مفيد كمسكن بسبب طول فعله (حوالي 6 ساعات) وقوة فعله، تعدُ مسؤوليته عن الاعتماد قليلة، ويجب اجتناب إعطائه حقناً عند الأطفال وعند المصابين باضطراب نـزفي.

ديكستروبروبوكسيفين Dextropropoxyhene يتشابه بنيوياً مع الميثادون ويختلف عنه بأنه أقل تسكيناً، وأضعف كمضاد للسعال وأقل إحداثاً للاعتماد. تقارب فائدته المُسَكِنة الكوديين. يمتص البروبوكسيفين بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويعادل عمره النصفي البلازمي 5 ساعات. قد تحدث جرعته المفرطة سرعة في امتصاصه فيحدث توقف تنفس خلال ساعة ونقص ضغط الدم (قد يكون ناجماً عن فعل مثبت للغشاء أو فعلاً شبيه بالكينيدين مسبباً اضطراب في نظم القلب)، لذا يموت العديد من الأشخاص قبل الوصول إلى المستشفى. يعزز توليفه مع الكحول (شائع في التسميم الذاتـي) الخمود التنفسي. كثيراً ما يشرك البروبوكسيفين مع الباراسيتامول (distalgesic, co-proxamol). يتأثر البروبوكسيفين مع الوارفارين ويعزز فعله المضاد للتخثر.

ديهيدروكودين Dihydrocodeine (DF118) هو دواء أفيونـي المفعول منخفض النجاعة مع نجاعة شبيهة بالكودين. يستعمل لتفريج الألم الحاد المعتدل والألم المزمن إما وحده أو كقرص مُركب (co-dydramol: الديهيدروكودين 10 ملي غرام مع الباراسيتامول 500 ملي غرام). يسبب الديهيدروكودين إطلاق الهيستامين ويجب عدم استعماله عند المرضى المصابين بفرط التفاعلية في المسالك الهوائية.

ميبتازينول Meptazinol هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية، ويمتلك أيضاً نشاطاً كولينياً مركزياً يضاف إلى تأثيره المُسَكِن. يستعمل لتفريج الألم الحاد أو المزمن المعتدل، كما في التوليد وما بعد الجراحة. لا يسبب الميبتازينول شمقاً euphoria، ويبدو أن تأثيرات السحب لا تحدث عندما لا يستمر إعطاؤه. يبدو أنه لا يُحرض متلازمة السحب عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

ترامادول Tramadol هو أفيونـي ذو أفعَال إضافية، ويبدو أن أساسه في التأثيرات المُسَكِنة مشتق من توليفه (نسبياً ضعيف) مع فعل ناهض لمستقبلات μ، وتثبيط القبط العصبونـي للنورأدرينالين، وتعزيز إطلاق السيروتونين. يمتص بسرعة من السبيل المعدي المعوي، يخضع حوالي 20% من الجرعة الفموية إلى الاستقلاب بالمرور الأولي first-pass metabolism ويفرغ حوالي أقل من 30% من الجرعة دون تبدل في البول (عمره النصفي 6 ساعات). تقارب فعَالية البيتيدين في تسكين الألم التالي للجراحة، وفعالية المورفين في الألم المعتدل المزمن.

إنَّ الترامادول أقل إحداثاً للإمساك، وللخمود التنفسي

وللإدمان. ذكرت التقارير حدوث التخليط، والاختلاجات والهَلاوس والتأق anaplhylaxis مع استعماله.

الديبيبانون Dipipanone هو أقل تهدئة وأقصر فعلاً من المورفين، يلائم في النوب الحادة من الألم مثل الألم الاختراقي breakthrough في العلة الانتهائية (diconal وهو بيبانون مع سيكليزين cyclizine المضاد للقيء).

ديكستروميتورفان Dextromethorphan هو المصاوغ الميمن dextroisomer لليفوميتورفان الأفيوني المستعمل كمضاد للسعال، مثل اكتيفيد Actifed، يستعمل الدواء الأخير للمعاقرة من قبل المدمنين.

الأفيونيات خلال الجراحة وبعدها

Opioids during and after surgery

ربما يفيد إعطاء جرعات صغيرة من الأفيونيات مع التحريض على إنقاص متطلبات جرعة الأدوية المستعملة خلال التخدير. من الأدوية المستعملة:

الفينتانيل Fentanyl (عمره النصفي 3 ساعات) ذو نجاعة أكبر من المورفين، يدوم التسكين حوالي 30 – 60 دقيقة (جرعة وحيدة) ويستعمل وريدياً. يعطى الفينتانيل أيضاً من أجل الألم المزمن وألم السرطان المعند على شكل لطخات لاصقة ذاتية self-adhesive patches حيث تطلق الدواء بما يقارب 25 مكروغرام كل ساعة لمدة 72 ساعة. يعدُ الفينتانيل فعولاً جداً حيث قد تحتوي اللطخات التي تم التخلص منها discarded على كمية دوائية كافية لتكون خطيرة.

الألفانتانيل Alfenatil (عمره النصفي 1.5 ساعة) يعطى وريدياً. يقدم تسكيناً أعظمياً خلال 90 ثانية ويدوم حوالي 5-10 دقيقة من جرعة وحيدة، يستعمل في العمليات القصيرة (المؤلمة).

ريميفينتانيل Remifentanil يستقلب بسرعة، ليس في الكبد بل في الدم وبالإستراز النسيجية. جعلته مدة فعله القصيرة ملائماً بدرجة جيدة للتسريب الوريدي المستمر دون أن يسبب تراكماً.

الأفيونات (اللامسكنة) من أجل التأثير المضاد لحركية الأمعاء Opoids (nonanalgesic) for an antimotility effect on the gut تتضمن لوبيراميد Loperamid وديفينوكسيلات (الفصل 26).

المُناهضَات الأفيونية Opioid Antagonists

النالوكسون NALOXONE (ناركان) (Narcan)

هو مُناهِض تنافسي نقي لجميع المُستَقْبلات الأفيونية، ولاسيما مُستَقْبلات μ وκ، لا يمتلك نشاطاً ناهضاً، يناهض النالوكسون كلاً من الأفيونيات الناهضة والمناهضة (على الرغم من أنه قد لا يكفي لمعاكسة تأثيرات فرط جرعة البُوبرينورفين، إذ يكون ارتباط الدواء الأخير قوياً جداً مع المستقبلات). يُحرض على متلازمة الامتناع الحادة عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

يخضع النالوكسون للإطراح القوي ما قبل المجموعي عند ما يُبلع، لذا لا يستعمل بهذا الطريق، يظهر حوالي 70% من هذه الجرعة في البول على شكل مستقلبات (عمره النصفي 75 دقيقة).

يعطى وريدياً ويسبب معاكسة الخمود التنفسي المُحدث بالأفيون خلال 1 – 2 دقيقة، يعكس التسكين وخمود الوعي بدرجة أبطأ. يعدُ التحسن الواسم الفوري في التنفس ذو قيمة تشخيصية لفرط جرعة الأفيون، ولكن قد تحدث استجابة عسيرة أو عدم استجابة بسبب عدم كفاية إعطائه أو تحدث بالبُوبرينورفين (راجع ما سبق) أو تنتج عن نقص تأكسج دماغي أو انخفاض حرارة وخيم.

يفعل النالوكسون لحوالي الساعة بعد الحقن الوريدي لحوالي 100 – 200 مكروغرام، على الرغم من أن تأثيره الذروي على الخمود التنفسي يكون مختصراً لعشرة دقائق. يفعل كمُسكن أفيوني لمدة أطول من ذلك عموماً، يجب إعطاء بلعات وريدية أخرى من 100 مِكروغرام بفترات كل 2 دقيقة حتى تحدث تبدلات في التنفس، أو الحدقة أو الوعي التي تشير إلى الاستجابة، قد تعطى الجرعات اللاحقة حقناً عضلياً. قد يتطلب إعطاؤه تسريباً وريدياً مستمراً في البداية من 2.5 ميكروغرام/كيلو غرام/ساعة لأيام مع

الأفيُونيات التـــي تمتلك عمراً نصفياً طويلاً (ميثادون). يستعمل النالوكسون أيضاً لمعاكسة التأثيرات الأفيونية الزائدة بعد التسكين الجراحي أو بعد الولادة.

نالتريكسون Nalterxone (عمره النصفي حوالي 4 ساعات؛ مُستَقْلَبه الفعّال 13 ساعة) شبيه بالنالوكسون ولكنه أطول فعلاً مع فترة تأثير 1 – 3 أيام بحسب الجرعة. يمكن أن يستعمل فموياً للمساعدة في تأهيل المعاقرين السابقين للأفيون ex-opioid abusers الذين تم امتناعهم تماماً (ما عدا ذلك فسوف يُحرض متلازمة امتناع حادة). يفشل المريض الذي يأخذ الأفيون بعد ذلك في الحصول على الشمق، على الرغم من أنَّ النالتريكســون لا ينقص الاشتهاء craving كما يفعل الميثادون الناهض. يتطلب هذا الاستعمال انتقاء النالتريكسون بعناية والإشراف على الأشخاص.

الألم عند مُدمني الأفيون

Pain in opioid addicts

إنَّ *النيفوبام nefopam* هو المُسَكِن اللاأفيونـــي المفيد في الألم عند مُدمنـــي الأفيون (Acupan)، وهو ليس أفيوناً وليس مضاد التهاب لاستيرويدي. طَرز فعله غير مفهوم تماماً ولكن قد يكتنف آليات أدرينية وسيروتونيية المفعول. وهو فعّال ضد الألم المعتدل. حيث يفتقر إلى مساوئ الأفيُونيات (الإمساك، الخمود التنفسي) ويمتلك نجاعة أكبر من مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، يقدم كبديل. قد تستعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs في الدرجة الأخف من الألم (راجع الفصل 15).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Ashburn M A, Staats P S 1999 Management of chronic pain. Lancet 353: 1865–1869
Besson J M 1999 The neurobiology of pain, Lancet 353: 1610–1615
Billings J A 2000 Palliative care. British Medical Journal 321: 555–558
Carr D B, Goudas L C 1999 Acute pain. Lancet 353: 2051–2058
Cervero F, Laird J M A 1999 Visceral pain. Lancet 353: 2145–2148
Chapman C R, Gavrin J 1999 Suffering: the contribution of persistent pain. Lancet 353: 2233–2237
Goadsby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine – current understanding and treatment. New England Journal of Medicine 346: 257–270
McQuay H 1999 Opioids in pain management. Lancet 353: 2229–2232
McQuay H, Moore A, Justins D 1997 Treating acute pain in hospital. British Medical Journal 314: 1531–1535
Nurmikko T J, Nash T P, Wiles J R 1998 Control of pain. British Medical Journal 317: 1438–1441
Portenoy R K, Lesage P 1999 Management of cancer pain. Lancet 353: 1695–1700
Sneader W 1998 The discovery of heroin. Lancet 352: 1697–1699
Woolf C J, Mannion R J 1999 Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 353: 1959–1964

18

التخدير والإحْصار العَصَبــي العَضَلِي

Anaesthesia and neuromuscular block

الملخص

عادة ما ينحصر إعطاء أدوية التخدير العام وأدوية الإحصار العصبــي والعضلي بالاختصاصيين المدربين. مع ذلك يُكْتَنَف غير الاختصاصيين برعاية الفترة المحيطة بالجراحة وسيستفيدون من فهم الأسلوب الذي تعمل فيه هذه الأدوية. يستعمل الأطباء من مختلف الاختصاصات التخدير الموضعي وقد نوقشت فارماكولوجيا هذه الأدوية بالتفصيل.

- التخدير (التبنيج) العام.
- فارماكولوجيا المُخدِّرات (المُبَنِّجات).
- المُخدِّرات (المُبَنِّجات) الاستنشاقية.
- المُخدِّرات (المُبَنِّجات) الوريدية.
- المرخيات العضلية: الأدوية المُحصرة للوَصْل العضلي العصبي.
- المُخدِّرات (المُبَنِّجات) الموضعية.
- التسكين والتخدير التوليدي.
- التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً أدوية.
- التخدير عند المرضى والمسنين والأطفال؛ التهدئة في وحدات العناية المركزة.

التخدير (التبنيج) العام

General Anaesthesia

خضعت الجراحة حتــى منتصف القرن التاسع عشر لسرعة هائلة لأقصى درجة. وقد فعل الجراحون أفضل ما يمكنهم للمرضى المُروَّعِين باستعمال الكحول والأفيون، أو الهيوسين[1] أو الحشيش cannabis. استطاع الجراحون إدخال التخدير العام ولأول مرة مع المشاورة الحريصة. ولقد بدأ حل مشكلة تحريض فقد الوعي السريع والمأمون والقابل للعكس لأي مدة زمنية مرغوبة عند الإنسان في عام 1840 فقط وذلك عندما أدخلت مواد معروفة بمدها الطويلة بسرعة متلاحقة مثل أُكسيد النيتروز nitrous oxide والكلوروفورم.

لقد كانت التفاصيل المحيطة بالاستعمال الأولي للتخدير الجراحي دفينة النــزاع المر على الأولوية المتبعة لمحاولة أخذ براءة اختراع الأثير patent for ether كانت الأحداث الرئيــسية المحيطة بذلك الزمن كما يلي:

- أعطى كلارك روشيستر، في نيويورك عام 1842 الأثير من أجل الخلع السنــي، ولكن هذه الحادثة لم تعرف كثيراً في ذلك الزمن.
- أدخل هوريس ويلز، طبيب أسنان في هارتفورد Hartford، في كونيكتيكت Connecticut أوكسيد النيتروز لإحداث التخدير خلال القلع الجراحي في عام 1844.
- أوضح ويليام مورتن في عام 1846 في أكتوبر/تشرين الثانــي/ بنجاح الخصائص التخديرية للأثير.
- أنجز العالم روبرت ليستون في عام 1846 في 21 كانون الأول /ديسمبر/ العملية الجراحيةِ الأولى في انكلترا تحت

[1] تمنــى مخترع يابانــي حوالي عام 1800 أن يختبر نجاعة التبنيج لمزيج عشبــي يتضمن نباتات باذنجانية solanaceous (قلوانيات شبيهة بالهيوسين)، تطوعت والدته المسنة كمتطوِّع كان من المتوقع موتها قريباً. ولكن المخترع أعطاه لزوجته. حيث وافق ثلاثتهم، بأنه يستطيع أن يجد زوجة أخرى، ولكنه لا يستطيع أبداً أن يجد أماً أخرى (Journal of the American Medical Association 1966 197: 10).

التخدير بالأثير[2].

- أدخل جيمس سيمبسون الأثير عام 1847، وهو أستاذ في القبالة في جامعة أدنبرة الكلوروفورم لتفريج ألم المخاض.

أمّا التطور الهام التالي للتخدير فقد حدث في القرن العشرين حيث ظهرت أدوية جديدة كأدوية التخدير العام الأولية والأدوية المساعدة (مُرخيات عضلية) والأجهزة الجديدة والخبرة السريرية في جعل التخدير المطول مأموناً مما خوّل الجراحين لزيادة مجالهم. ولم تعد مدة الجراحة ونمطها تُحددان من خلال قدرة المريض على تحمل الألم.

مراحل التخدير العام

STAGES OF GENERAL ANAESTHESIA

يقسم التخدير الجراحي كلاسيكياً إلى أربعة مراحل هي: التسكين analgesia، والهذيان delirium، والتخدير العام (مقسم إلى أربع مستويات) والشلل اللبـي (البصلي) medullary paralysis (بالجرعة المفرطة). وضعت العملية التدريجية لهذه المراحل عندما أعطي الأثير ether للمرضى غير المحضّرين للتخدير وكانت عملية بطيئة مزعجة. ولقد ترك الأثير الآن، وإن سرعة التحريض بالعوامل الاستنشاقية العصرية أو أدوية التخدير الوريدية جعلت الوصف التفصيلي لهذه المراحل المنفصلة زائداً عن الحاجة.

يتطلب التخدير المتوازن الجراحي (التنويم مع التسكين والارتخاء العضلي) بدواء مفرد single drug يتطلب جرعات عالية حيث تحدث تأثيرات ضائرة مثل الإفاقة البطيئة المزعجة وخمود الوظيفة القلبية الوعائية والتنفسية. تستعمل في الممارسة العصرية أدوية مختلفة لتحقيق كل غرض، وبذلك تضاءلت التأثيرات الضائرة.

[2] كان فريدريك تشرشل، كبير خدم شارع هيلري، ذا ساق بترت في مستشفى جامعة الكلية في لندن، بعد 28 ثانية من نزع ساقه، كانت هناك ضرورة لمهارة التعويض عن نقص المبنجات، استدار روبرت ليستون للطلاب المراقبين وقال، هذه "خدعة أمريكية yankee dodge"، في تلك الليلة خدَّره جراح في منـزله بحضور سيدتين Merrington W R 1976 University College Hospital and Hospital and its Medical School: A History Heinemann, London.

الأدوية المستعملة DRUGS USED

ربما تقسم الفترة المحيطة بالجراحة إلى ثلاثة أطوار phases وسوف تحدد كل من هذه العوامل اختيار الأدوية المعطاة:

قبل الجراحة يقيّم ما يلي:

- الحالة الجسدية والنفسية للمريض.
- أي علّة داخلة intercurrent illness [أي المرض الذي يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق].
- العلاقة مع أي معالجة دوائية موجودة.

قد يؤثر كل ذلك على اختيار الأدوية.

أثناء الجراحة قد يتطلب تقديم الأدوية لتحقيق ما يلي:

- فقدان الوعي.
- التسكين.
- الارتخاء العضلي عند الضرورة.
- التحكم بضغط الدم وسرعة القلب والتنفس.

بعد الجراحة تؤدي الأدوية دوراً في:

- معاكسة الإحْصار العصبـي العضلي.
- تفريج الألم والغثيان والقيء.
- المناظر الأخرى التالية للجراحة التـي تتضمن الرعاية المركزة.

غالباً ما يأخذ المرضى مسبقاً أدوية تؤثر على الجهاز العصبـي المركزي والجهاز القلبـي الوعائي وثمة احتمال كبير للتآثر مع أدوية التخدير.

تعدُ الطرق التـي تعطى بها أدوية التخدير للتحكم بالتهوية والأكسجة بالغة الأهمية، وهي خارج نطاق هذا الكتاب.

قبل الجراحة (التمهيد للتخدير)

Before Surgery (Premedication)

إن الغايات الرئيسية هي تحقيق ما يلي:

إزالة القلق والنساوة Anxiolysis and amnesia لابدّ أن يتوجس المرضى الذين سيخضعون للعملية الجراحية، ولكن ينقص قلقهم بطمأنتهم وبالشرح الواضح لما هو متوقع. يفرز المرضى القلقين بشدة الكثير من الأدرينالين (إبيفرين) من لب

الكظر وهذا يجعل بعض المرضى أكثر عرضة لاضطراب النظم القلبـــي، كانت تعطى المهدئات في السابق تمهيداً للتخدير على افتراض أن جميع المرضى يخضعون للجراحة. ولقد تغيرت هذه الممارسة كثيراً بسبب ازدياد نسبة العمليات التـــي تنجز كحالات يومية والتمييز بأن التهدئة الممهدة للتخدير يُحتفظ بها للقلقين على وجه الخصوص أو المرضى الذين سيخضعون لجراحة كبرى.

تعطى البنـــزوديازيبينات مثل تيمازيبام temazepam (30 – 10 ميلي غرام للبالغين) لإزالة القلق والنساوة في الفترة قبل الجراحة مباشرة.

التسكين Analgesia يستطب التسكين للمريض المتألم في الفترة السابقة للجراحة أو تعطى بأسلوب تداخلي pre-emptively للوقاية من الألم التالي للجراحة. يعالج الألم السابق للجراحة بالأفيونيات حقناً مثل المورفين. كثيراً ما تعطى مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والباراسيتامول فموياً قبل الجراحة للوقاية من الألم التالي للجراحة بعد الجراحة الصغرى. يُضاف إلى هذه الأدوية في الجراحة الصغرى أو الكبرى دواء أفيونـــي المفعول قبيل نهاية الجراحة.

تجفيف المفرزات القصبية واللعابية Drying of bronchial and salivary secretions قلّما نلجأ إلى تجفيف المفرزات القصبية واللعابية باستعمال الأدوية المُضادة للمُسكارين لتثبيط الجهاز العصبـــي اللاودي في هذه الأيام. وثمة استثناءات تشمل المرضى الذين يتوقع أن يتطلبوا تنبيباً بصرياً أليافياً fibreoptic يقظاً، أو الذين يخضعون للتنظير القصبـــي. يعد الغليكوبيرونيوم glycopyrronium مُضاد المُسكارين المختار ويعدُ الأتروبين والهيوسين دوائين بديلين لهذه الغاية.

التوقيت Timing يعطى دواء التمهيد للتخدير قبل الجراحة بحوالي ساعة واحدة.

المحتويات المعدية Gastric contents. قد يسبب الشفط الرئوي لمحتويات المعدة التهاباً رئوياً وخيماً. ويتعرض المرضى لاختطار الشفط aspiration عندما تكون معدهم مليئة كما في انسداد الأمعاء، وعند الاستهلاك الحديث للطعام والشراب، وفي الأثلوث الثالث من الحمل، وعند المصابين بقصور المصرة المعدية المريئية مثل الفتق الحجابـــي. قد تعطى جرعة مفردة من مُضاد الحموضة مثل سيترات الصوديوم sodium citrate قبل التخدير العام لاستعدال الحمض المعدي عند ذوي الاختطار العالي. وثمّة بديل أو داعم لهذا الاستعدال، إذ ينقص مُحصِر مستقبلة H_2 مثل الرانيتيدين ranitidine أو مثبط مضخة البروتون مثل الأوميبرازول emeprazole حجم الإفراز المعدي بالإضافة إلى الحموضة. يعجل الميتوكلوبراميد metoclopramide على نحو مفيد من تفريغ المعدة ويزيد توتر المصرة المريئية السفلية ويفيد كمضاد للقيء.

أثناء الجراحة During surgery

الغاية هي التحريض على فقد الوعي والتسكين والارتخاء العضلي. يُتطلب الارتخاء العضلي الشامل (الشلل) في بعض الإجراءات الجراحية كما في الجراحة داخل البطن ولكن يمكن أن تنجز معظم الجراحات بدون الإحْصار العصبـــي العضلي.

يتضمن التخدير العام النموذجي ما يلي:

- *التحريض Inducation*

1. الوريدي عادة: الأكسجة المسبقة التـــي تتبع بجرعة صغيرة من مركب أفيونـــي مثل فنتانيل fentanyl أو ألفينتانيل لتحقيق التسكين والتهدئة، ويتبع بالبروبوفول propofol والأشيع استعمال الثيوبنتال أو الإيتوميدات لإحداث التخدير ويصان patency المسلك الهوائي بالمسلك الهوائي الفموي والقناع الوجهي، أو القناع الحنجري للمسلك الهوائي (LMA) أو الأنبوب الرغامي. يتطلب إقحام الأنبوب الرغامي إحداث الشلل بالمُحصِر العصبـــي العضلي ويكتنف وجود اختطار من الشفط الرئوي لمحتويات المعدة القلسية regurgitated أو من الدم.
2. التحريض الاستنشاقي قلما يجري بالسيفوفلوران sevo-flurane. يستعمل عادة عند الأطفال، ولاسيما إذا كانت الإتاحة الوريدية intravenous access صعبة، وعند المختطرين بانسداد المسلك الهوائي العلوي.

- *المُداوَمة (الصيانة) maintenace*

1. كثيراً ما يعطى أُكسيدُ النيتروز nitrous oxide

والأكسيجين، أو الأكسيجين والهواء، مع عامل طيار مثل الإيزوفلوروان isoflurane أو السيفوفلوران. ويعطى عند الحاجة جرعات إضافية من مُحصر عصبـــي عضلي أو مركب أفيونـــي المفعول.

2. قد يستعمل البروبوفول propofol تسريباً وريدياً متواصلاً لصيانة التخدير. لقد أصبحت هذه الطريقة من التخدير الوريدي الشامل total intravenous anaesthesia أكثر شعبية لأن الإفاقة قد تكون أفضل مما هي بعد التخدير الاستنشاقي.

إن الإحْصار العصبـــي المحيطي مع التخدير الموضعي أو إحْصار المحور العصبـــي مثل النخاع أو فوق الجافية يقدم تَسكيناً ملائماً أثناء العملية وارتخاء عضلياً. تقدم طرق التخدير الموضعية هذه تسكيناً ممتازاً تالياً للجراحة.

بعد الجراحة After surgery

يجب أن يضمن تقنـــي التخدير (الخدّار) anaesthetist زوال تأثيرات العوامل المُحصِرة العصبية العضلية والخمود التنفسي المحرض بالمركب الأفيونـــي أو المعاكسة بدرجة كافية بالمُناهض antagonist، يجب أن لا يترك المريض منفرداً حتـــى استرداد الوعي، مع استرداد المنعكسات الدفاعية، والدوران المستقر.

تفريج الألم Relief of pain يمكن بعد الجراحة بطرق عديدة. يقدم التسريب فوق الجافية epidural لمزيج من مخدر موضعي مع مركب أفيونـــي تفريجاً ممتازاً للألم بعد الجراحة الكبرى كما في فتح البطن. يفرج الألم المعتدل أو الوخيم بالإعطاء المتقطع للمورفين حقناً من قبل الممرضة أو من قبل جهاز مراقبة المريض patient-controlled system، ولكن ثمة اختطار من الغثيان والقيء والتهدئة والخمود التنفسي. ستقدم الإضافة المنتظمة للباراسيتامول أو لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية تفريجاً للألم وتنقص من متطلبات المورفين. يمنع استعمال مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs عند وجود تاريخ لتقرح معدي معوي أو جريان دموي كلوي منقوص.

الغثيان والقيء التاليان للجراحة Postoperative nausea and vomiting (PONV) هما شائعان بعد فتح البطن laparotomy وفي الجراحة الكبرى المتعلقة بطب النساء مثل استئصال الرحم بطريق البطن. ينقص البروبوفول propofol كثيراً جداً حدوث الغثيان والقيء التالي للجراحة (PONV)، وقد يساعد السيكليزين cyclizine والميتوكلوبراميد metoclopramide والأوندانسيترون ondansetrom.

بعض الطرق الخاصة
SOME SPECIAL TECHNIGUES

التخدير التفارقي Dissociative anaesthesia هو حالة تسكين عميقة مع فقد الذاكرة التقدمي anterograde amnesia مع تنويم أدنـــى وتبقى العينان خلاله مفتوحتين (راجع الكيتامين). يفيد ذلك على نحو خاص عندما تكون المعدات العصرية ناقصة أو عندما يكون الوصول للمريض محدوداً كما في الحوادث الكبرى أو ساحات المعركة.

التهدئة والنساوة Sedation and amnesia توفّر دون تسكين بحقن الميدازولام midazolam وريدياً i.v. أو بدرجة أقل شيوعاً هذه الأيام بالديازيبام diazepam، يمكن استعمال هذه الأدوية منفردة من أجل الاجراءات المسببة للانـــزعاج الخفيف مثل التنظير الداخلي endoscopy وفي التخدير الموضعي عندما يتوقع الكثير من الألم، كما في نـــزع أسنان العقل المنحشرة impacted wisdom teeth. تسبب البنـــزوديازيبينات فقد الذاكرة التقدمي لكن لا تسبب فقد الذاكرة الرجوعي retrograde amnesia، يبقى المريض المهدّأ بالتعريف sedated مستجيباً ومتعاوناً. (للوصف العام للبنـــزوديازيبينات والمناهض التنافسي فلومازينيل flumazenil راجع الفصل 19).

يمكن أن تسبب البنـــزوديازيبينات خموداً تنفسياً وانقطاع النفس ولاسيما عند المسنين وعند المصابين بقصور تنفسي. يعد توليف المركب الأفيونـــي مع البنـــزوديازيبين خطيراً على نحو خاص. إذ تخمد البنـــزوديازيبينات المنعكسات الحنجرية وتضع المريض باختطار استنشاق المفرزات الفموية أو الحطام السنـــي.

التونوكس Entonox هو مزيج مؤلف من أُكسيدُ النيتروز والأكسيجين 50:50، يتنفس من قبل المريض باستعمال الصمام المطلوب. يفيد بصفة خاصة في البيئة ما قبل المستشفى وللإجراءات الوجيزة مثل تجبير الأطراف.

فارماكولوجيا المُخدِّرات (المُبَنِّجات)

Pharmacology of anaesthetics

تعطى جميع المُبَنِّجات الناجحة وريدياً أو استنشاقاً لأن هذه الطرق تسمح بتحكم أقرب بتراكيزها الدموية ومن ثمَّ بتأثيرها على الدماغ.

طرز الفعل MODE OF ACTION

تفعل المخدِّرات (المبنجات) على الدماغ وبدرجة رئيسية على الجملة التنشيطية الشبكية للدماغ المتوسط. إن العديد من المُبَنجات ذوّاب بالشحم lipid soluble وثمة علاقة جيدة بين هذا الذوبان والفعالية التخديرية (فرضية أوفرتون ماير Overton-Meyer) حيث يميل العامل الأكثر ذوباناً بالشحم ليكون أكثر فعالية تخديرية. ولكن غير واضحة هذه العلاقة، لأن بعض عوامل التخدير غير ذوّابة بالشحم بينما تكون العديد من المواد الذوّابة بالشحم غير مُخدرة. كان الاعتقاد الشائع حديثاً بأن المقَر الرئيسي لفعل المخدرات العامة هو الغشاء العصبونــي الشحمي المزدوج الطبقة bilayer. أمّا المنظر الحالي فهو أن نشاطها التخديري ناجم عن التآثر مع مستقبلات بروتينية. ثمة العديد من طرز الفعل الممكنة، ولكن الآلية المركزية لفعل المُبَنجات الطيارة volatile anaesthetics يعتقد بأنها تثبيط لحمض الغاما أمينوبوتيرك ($GABA_A$) ومستقبلات الغليسين. تفتح الناهضات في هذه المستقبلات قناة الكلوريد الأيونية ولذا تتدفق أيونات الكلوريد إلى داخل العصبون مما ينتج عنه فرط استقطاب hyperpolarisation. يمنع ذلك انتشار propagation الدفعات العصبية وتجعل المريض فاقداً للوعي. تزيد بعض المُبَنجات العامة من زمن فتح قنوات الكلوريد بينما تزيد المُبَنجات الأخرى من تواتر فتح قناة الكلور.

تقييم العوامل المُبَنِّجة

ASSESSMENT OF ANAESTHETIC AGENTS

تقارن نجاعة العوامل الاستنشاقية بقياس التركيز الأدنــى (MAC) للأكسيجين المطلوب للوقاية من الحركة التــي قد تحدث استجابة للشق الجلدي الجراحي المعياري عند 50% من الأشخاص. ينقص التركيز السنخي الأدنــى للعامل الطيار عندما يعطى مشركاً مع أُكسيد النيتروز.

المُخدِّرات (المُبَنِّجات) الإستنشاقية

Inhalation anaesthetics

المُبَنِّجات المفضلة PREFERRED ANAESTHETICS

إن العوامل الإنْشَاقِية المفضلة هي التــي تمتلك الحدَّ الأدنــى من الفعل المهيج بدرجة أدنــى وغير القابلة للاشتعال وتتضمن أُكسيد النيتروز والهيدروكربونات المفلورة مثل ايزوفلوران isoflurane.

الحرائك الدوائية (السوائل الطيارة والغازات)

PHARMACOKINETICS (VOLATILE LIQUIDS, GASES)

يرتبط مستوى التخدير مع توتر (الضغط الجزئي) للدواء المُبَنج في نسيج الدماغ ويعتمد هذا على سلسلة تطورات لمدروج التوتر من إيتاء ضغط جزئي مرتفع إلى الأسناخ ويتناقص عبر الدم إلى الدماغ والأنسجة الأخرى. يعتمد هذا المدروج على المعاملات الذوَبانية دم/غاز ونسيج/غاز، بالإضافة إلى التهوية السنخية وجريان الدم للعضو.

يقدم المُبنج الشديد الذوبان في الدم، أي، المبنّج ذي معامل التقاسم partition coefficient دم/غاز العالي، تحريضاً بطيئاً مع إحكام عمق التخدير. لأن الدم يفعل كمخزن store للدواء بحيث لا يتمكن الدواء من دخول الدماغ بسهولة حتــى يمتلئ المخزن الدموي. يمكن الحصول على التحريض السريع بزيادة تركيز الدواء المستنشق منذ البداية وإحداث فرط تهوية للمريض.

تقدم الأدوية التــي تمتلك ذوَبانية منخفضة في الدم (أي معامل تقاسم دم/غاز منخفض) (أُكسيد النيتروز، سيفوفلوران)

تحريضاً سريعاً للتخدير لأن مخزن الدم يكون صغيراً ويتوافر الدواء ليمر إلى الدماغ فوراً.

يأخذ الدم العامل المُبَنج (الدواء) على نحو انتقائي وسريع أثناء تحريض التخدير وينتج عن ذلك فقدان الحجم من الأسناخ ومن ثم جريان العامل إلى الرئتين الذي يكون مستقلاً عن النشاط التنفسي، عندما يقطع المُبَنج يحدث العكس ويتحرك من الدم إلى الأسناخ. يُعتقد في حالة أُكسيد النيتروز nitrous oxide بأن 10% من حجم الزفير قد يخفض تركيز الأكسيجين السنخي بدرجة هامة، ولذا يحدث نقص تأكسج خفيف ويدوم لأكثر من 10 دقائق، وعلى الرغم من أنه غير مؤذ فقد يعدُ عاملاً في توقف القلب عند المصابين بنقص الاحتياط الرئوي والقلبي ولاسيما عندما يعطى الغاز بتركيز عال ومطول، ولاسيما عندما يكون التدفق غزيراً ولذا يجب إعطاء الأكسيجين لمثل هؤلاء المرضى خلال الدقائق الأخيرة من التخدير ومبكراً في الفترة التالية للتخدير. تحدث ظاهرة *نقص التأكسج الانتشاري diffusion hypoxia* بجميع المُبَنجات الغازية، ولكن بصفة بارزة بالغازات اللاذوّابة نسبياً في الدم، حيث تنتشر للخارج بسرعة عندما يتوقف إنشاق الدواء، مثلاً في التحريض الأسرع والإطراح الأسرع. يعد أُكسيدُ النيتروز قادراً في هذا المجال لأنه يستعمل بتراكيز تصل حتـــى 70%. ستنتشر العوامل العالية الذوبان في الدم للخارج ببطء شديد أي تكون الإفاقة والتحريض أبطأ ولذا يعد التأكسج الانتشاري غير هام.

أكسيدُ النيتروز NITROUS OXIDE

هو غاز حلو قليلاً (1844) غير قابل للاشتعال والانفجار. ينتج تخديراً خفيفاً دون خمود واضح للتنفس، والمركز المحرك للأوعية ويحقق بذلك صيانة التوتر الطبيعي للأكسجين.

الميزات Advantages. ينقص أُكسيدُ النيتروز من الحاجة إلى العوامل الداخلية المُبَنجة الأكثر فعالية والأكثر سمية. ويمتلك فعلاً مســكناً قوياً، قد يؤدي استنشاق 50% من أُكسيدُ النيتروز في الأكسيجين entonox إلى تأثيرات شبيهة للجرعات المعيارية للمورفين. يكون التحريض سريعاً وساراً وقد يحدث مع ذلك إثارة عابرة، وكما في كل العوامل. نادراً ما يزيد زمن الإفاقة عن 4 دقائق وحتـــى بعد الإعطاء المطلوب.

المساوئ Disadvantages. يعد أوكسيد النيتروز غالي الثمن وصعب النقل. يجب أن يستعمل بالمشاركة مع مُبَنجات أقوى لينتج تخديراً جراحياً كاملاً.

الاستعمالات Uses. يستعمل أُكسيد النيتروز لصيانة التخدير الجراحي بتوليفه مع العوامل المُبَنجة الأخرى مثل الإيزوفلوروان أو البروبوفول والمرخيات العضلية إذا تطلب ذلك. يقدم الانتونوكس entonox تسكيناً في الممارسة التوليدية، وفي التدبير العلاجي الاسعافي للإصابات وأثناء المعالجة التالية للجراحة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يجب أن يُمزج أُكسيدُ النيتروز دائماً لمُداوَمَة التخدير مع 30% من الأكسيجين، ويمزج 50% من أُكسيدُ النيتروز مع 50% من الأكسيجين للتسكين الذي يكون كافياً عادة.

موانع الاستعمال Contraindications. يتمدد هذا الغاز في أي حيز مغلق قابل للتمدد، والذي يمتلئ بالهواء خلال إعطاء أُكسيدُ النيتروز الذي يتحرك إليه من الدم. لذا يمنع استعماله عند المصابين بتجمعات واضحة من الهواء في الجنبة pleural، وفي الأحياز التأمورية pericardial والصفاقية، وفي انسداد الأمعاء والانصمام الشريانـــي الهوائي، وفي مرض تخفيف الضغط، وداء المسلك الهوائي المسد المزمن الوخيم، وفي النُفاخ emphysema. يسبب أُكسيدُ النيتروز تبدلات في الضغط في الأحياز المغلقة وغير المطاوعة مثل الأذن الوسطى والجيوب الأنفية والعين.

الاحتياطات Precautions. يعد استمرار إعطاء الأكسيجين ضرورياً أثناء الإفاقة ولاسيما عند المرضى المسنين (راجع التأكسج الانتشاري).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يزداد وقوع الغثيان والقيء مع مدة التخدير. يتداخل أُكسيدُ النيتروز مع تخليق المثيونين methionine، والديوكسي تيميدين deoxythy-midine والدنا DNA. يمكن أن يسبب التعرض لأُكسيدُ

النيتروز لأكثر من 4 ساعات تبدلات ضخمة الأرومات في نقي العظام. بسبب تعرض هيئة المستشفى المطول والمتكرر إضافة للمرضى فقد يترافق ذلك مع خمود نقي العظم واختطار ماسخ، تستعمل أجهزة كاسحة scavenging systems للتخفيف من التراكيز المحيطية في غرفة العمليات operating theatre.

التآثر الدوائي Drug interactions. إن إضافة مزيج 50% من أُكسيدُ النيتروز/الأكسيجين إلى مُبَنج إنشاقي آخر ينقص الجرعة المطلوبة (التركيز السنخي الأدنـــى، MAC) للأخير إلى حوالي 50%.

التخزين Storage. يكون إمداد أُكسيدُ النيتروز تحت الضغط ضمن إسطوانات يجب أن تُصان بدرجة 25° مئوية. تتوافر إسطوانات ما قبل المزج التـــي تحتوي 50% من الأكسيجين و50% من أُكسيدُ النيتروز entonox للتسكين. تنفصل هذه البنـــى بدرجة -7° مئوية، يجب أن يضمن في هذه الحالة المزج الكافي قبل الاستعمال.

المخدّرات (المُبَنّجات) الهالوجينية

HALOGENATED ANAESTHETICS

يعد الهالوثان HALITHANE أول عامل هالوجينـــي استعمل على نطاق واسع، ولكن حل محله في العالم المتطور الإيزوفلوروان والسيفوفلوران. نقدم هنا الوصف التفصيلي للايزوفلوران والعوامل الأخرى بقدر ما تختلف عنه. أما التركيز السنخي الأدنـــى لبعض العوامل الطيارة فهو:

- أيزوفلوران Isoflurane %1.2
- اينفلوران Enflurane %1.7
- سيفوفلوران Sevoflurane %2.0
- هالوثان Halothane %0.74

الإيزوفلوروان Isoflurane

هو سائل طيار عديم اللون غير قابل للاشتعال بالتراكيز التخديرية الطبيعية وغير ذوّاب نسبياً ويمتلك معامل دم/غاز أقل من الهالوثان أو الاينفلوران، الذي يسمح بالإحكام السريع لعمق التخدير. يمتلك رائحة لاذعة تسبب تهيج للقصبات مما يجعل التحريض الإنشاقي مزعجاً. يستقلب الإيزوفلوروان بدرجة أدنـــى (0.2%) ولا تتعلق منتجات تعطيله مع السمية التخديرية.

التأثيرات التنفسية Respiratory effects. يسبب الإيزوفلوروان خموداً تنفسياً: تزداد سرعة التنفس، وينقص الحجم المدي tidal volume، وكذلك ينقص الحجم بالدقيقة minute volume. تنقص استجابة التهوية إلى ثنائي أُكسيد الكربون. ومع أنه يهيج المسالك الهوائية العلوية فهو موسعٌ للقصبات.

التأثيرات القلبية Cardiovascular effects. تسبب التراكيز التخديرية للإيزوفلوران 1 – 1.5 من التركيز السنخي الأدنـــى MAC اختلالاً خفيفاً فقط في قلوصية عضلة القلب وحجم النفضة، عادة ما يصان نتاج القلب بوساطة منعكس يزيد من سرعة القلب. يسبب الإيزوفلوروان توسعاً للأوعية المحيطية وتناقصاً في ضغط الدم. وهو لا يصيب التوصيل الأذينـــي البطينـــي ولا يحسس القلب تجاه الكاتيكولامينات. لا تزيد التراكيز المنخفضة من الإيزوفلوروان (أقل 1 MAC) جريان الدم الدماغي ومن الضغط داخل القحف، ويصان التنظيم الذاتـــي الدماغي cerebral autoregulation. يعدُ الإيزوفلوروان موسعاً فعّالاً للأوعية وقد يسبب عَوْد توزع الدم بعيداً عن الباحة الناقصة الإرواء إلى الباحة الطبيعية الإرواء عند المصابين بتضيق الشريان التاجي. قد تسبب ظاهرة سرقة التاجي 'coronary steal' نقص تروية عضلية قلبية ناحية.

التأثيرات الأخرى Other effects. يرخي الإيزوفلوروان العضلات الإرادية ويؤيد التأثيرات غير المزيلة للاستقطاب للمرخيات العضلية. يُخمد الإيزوفلوروان نشاط مخطط كهربية الدماغ القشري ولا يحرض على نشاط كهربـــي شاذ أو اختلاجات.

سيفوفلوران Sevoflurane. هو مضاهئ كيميائي للايزوفلوران، يعد أقل المُبَنجات الطيارة ثباتاً من الناحية الكيميائية في الاستعمال الحالي. يستقلب حوالي 3% منه في

الجسم ويتدرّك بالتماس مع ماصات ثنائي أُكسيدُ الكربون، مثل جير الصودا soda lime. يسبب التفاعل مع جير الصودا تشكيل أثير فاينيلي (مركب A) الذي قد يكون ساماً للكلية. يعد السيفوفلوران أقل ذوباناً من الإيزوفلوروان وتنفسه لطيف سار جداً، مما يجعله اختياراً ممتازاً للتحريض الإنشاقي في التخدير ولاسيما عند الأطفال. تتشابه التأثيرات التنفسية والقلبية الوعائية بالإيزوفلوروان كثيراً.

إينفلُوران Enflurane. هو مُصاوغ isomer بنيوي للأيزوفلوران أو أكثر ذوَباناً من الإيزوفلوروان. يسبب حموداً تنفسياً أكثر من باقي المُبَنجات الطيارة، ويعدّ فرط ثنائي أُكسيد الكربون في الدم hypercapnia حتمياً عند ذوي التنفس العفوي. يسبب حموداً قلبياً وعائياً أكثر من الإيزوفلوروان ويترافق أحياناً باضطراب النظم القلبـــي. يستقلب 2% من الإينفلوران، وأما الإعطاء المطول أو استعماله عند المرضى المحرضين إنزيمياً فيولد بدرجة كافية فلوريداً حراً لا عضوياً من جزيء الدواء فتسبب فشلاً كلوياً بوالياً polyuric. ثمة بضع حالات من اليرقان والسمية الكبدية تترابط مع الإنفلوران ولكن وقوعها هو حوالي واحد من 2 – 1 مليون تخدير وتُعد أقل مما هو مع الهالوثان.

ديسفلوران Desflurane. يمتلك معامل تقاسم دم/غاز الأقل كعامل تخديري ولذا يعطي تأثيراً سريعاً في بدء التأثير وتعديل التأثير. ولما كان يخضع لاستقلاب مهمل – 0.3%) (0، فإن إطلاق الفلوريد الحر اللاعضوي يكون بحدّه الأدنـــى، تستعمل ميزته الحسنة هذه في التخدير المطول. يعد الديسفلوران طياراً جداً ولا يمكن إعطاؤه بالمبخرات الاعتيادية conventional vaporisers. له رائحة لاذعة ويسبب تهيج المسلك الهوائي إلى مدى يحدد من معدل إعطائه لتحريض التخدير.

الهالوثان Halothane. يمتلك أعلى معامل تقاسم دم/غاز من باقي العوامل المُبَنجة الطيارة، وتكون الإفاقة من التخدير بالهالوثان بطيئة بالمقارنة. يعدُ تنفسه لطيفاً وهو الخيار الثانـــي بعد السيفوفلوران لتحريض التخدير إنشاقياً. ينقص الهالوثان نتاج القلب أكثر من باقي المُبَنجات الطيارة. يحسس القلب للكاتكولامينات ولفرط ثنائي أُكسيد الكربون في الدم، يعدُ اضطراب النظم القلبـــي شائعاً ولاسيما التفارق الأذينـــي البطينـــي، والنظم العقدي والانقباضية خارج البطينة. يسبب الهالوثان فرط الحرارة الخبيث عند الأشخاص المؤهبين وراثياً.

يستقلب حوالي 20% من الهالوثان، ويحرض الإنـــزيمات الكبدية عند المرضى والخدّارين anaesthetists والموظفين في غرفة العمليات. يحدث الضرر الكبدي بنسبة صغيرة من المرضى المعرضين. تتطور الحمى النموذجية خلال 2 – 3 أيام بعد التخدير وتتشارك مع القهم (فقد الشهية)، والغثيان والقيء. يحدث اليرقان العابر ونادراً جداً النحر الكبدي المميت في الحالات الوخيمة جداً. يعد التهاب الكبد الوخيم مضاعفة للإعطاء المتكرر للتخدير بالهالوثان ونسبة حدوثه 50.000:1. ويتبع حساسية مناعية لمستقلب الهالوثان التأكسدي عند الأفراد المستعدين. إن هذه المضاعفة الخطيرة مع المساوئ الأخرى للهالوثان وشعبية السيفوفلوران كتحريض إنشاقي، أدت إلى التخلص من استعمال الهالوثان في العالم المتطور. ولكنه لا يزال شائع الاستعمال في أجزاء أخرى من العالم لأنه رخيص نسبياً.

الأكسيجين في التخدير

OXYGEN IN ANAESTHESIA

يستعمل الإمداد بالأكسيجين دائماً مع العوامل الإنشاقية للوقاية من نقص التأكسج، حتـــى عندما يستعمل الهواء كحامل للغاز. عادةً ما يكون تركيز الأكسيجين في الغازات التخديرية المستنشقة حوالي 30% على الأقل ولكن يجب عدم استعمال الأكسيجين لفترات مطولة بتراكيز كبيرة أكثر من الضروري للوقاية من نقص تأكسج الدم hypoxaemia. يسبب الإعطاء المطول والتراكيز التـــي تتجاوز 80% للأكسيجين تأثيرات سمية على الرئتين، حيث يتجلى ذلك بتهيج خفيف تحت القلب يترقى إلى احتقان رئوي، ونضح exudation وانخماص atelectasis. يسبب استعمال الأكسيجين بتراكيز عالية غير ضرورية في الحاضنات تنسجاً ليفياً خلف العدسة وعمى دائم عند الخُدَّج.

يكون إمداد الأكسيجين تحت الضغط بأسطوانات حيث

يبقى بحالة غازية. تستعمل في أغلب المستشفيات مُبخرات عازلة لخزن الأكسيجين على شكل سائل. يقدم هذا حجوماً ضخمة من الأكسيجين الغازي وسوف تمّد جميع ماسورات الأكسجين بالمستشفى.

تلوث الجو في غرف العمليات
ATMOSPHERIC POLLUTION OF OPERATING THEATRES

لقد اشتبه بأن التلوث بالمَبنجات الاستنشاقية يشكل ضرراً على العاملين في غرفة العمليات. وثّمة العديد من الدراسات الوبائية فيما يتعلق بازدياد التشوهات والاجهاضات والتهاب الكبد والسرطان عند العاملين في غرف العمليات. إن الاستعمال الحساس للتدابير الوقائية جعل الاختطار مهملاً، مثل الأنظمة الدائرية circle systems حيث تسمح بجريان غازيٍ طازج ومنخفض، وأنظمة الكَسح (الكَنس scavenging systems)، وتحسين تهوية العمليات. إن ازدياد الاستعمال الإجمالي للتخدير الوريدي (TIVA) والتخدير الناحي سوف ينقص من التلوث أيضاً.

المخدِّرات (المُبنِجات) الوريدية
Intravenous anaesthetics

يجب أن تعطى المُبنِجات الوريدية من قبل المدرَّبين على استعمالها فقط والذين لديهم الخبرة بالمجال الكامل لطرق تدبير المسلك الهوائي. بما في ذلك تنبيب الرغامى.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تسمح المُبنِجات الوريدية بتحريض سريع جداً لأن تركيزها الدموي يرتفع بسرعة فتوطد بذلك مجالاً تركيزياً حاداً (برجي steep) وتسرع من انتشارها إلى الدماغ. تعتمد سرعة النقل على ذوبانها في الشحم وعلى التركيز الشرياني للجزء غير المرتبط من الدم وغير المتأين nonioised. تحدث الإفاقة بعد جرعة مفردة تحريضية للمُبنِج الوريدي بسرعة عندما يعاد توزيع الدواء حول الجسم وينقص التركيز البلازمي. لا تتعلق الإفاقة من جرعة مفردة من المُبنِج الوريدي مع سرعة تعطيله الاستقلابي. ينجم عن الجرعات المتكررة أو التسريبات الوريدية للمُبنِجات باستثناء البروبوفول تراكماً كبيراً وإفاقة متأخرة. لقد أدت محاولات استعمال الثيوبينتال thiopental كمُبنِج وحيد في إصابات الحروب war casualties إلى وصفه على أنه الشكل المثالي لقتل المَرْحَمَة[3]. والممارسة الشائعة هي تحريض التخدير وريدياً ومن ثم استعمال المُبنِج الطيار للصيانة. عندما يوقف إعطاء المُبنِج الطيار فإنه يطرح بسرعة عبر الرئتين ويسترجع المريض وعيه. تكون الإفاقة من البروبوفول سريعة حتى بعد تكرر الجرعات أو إعطاءه تسريباً. لقد أدت هذه الميزات إلى إحلال البروبوفول مكان الثيوبنتال كمُبنِج وريدي أكثر شعبية.

البروبوفول Propofol

يتوافر البروبوفول (2 – 6 داي ايزوبروبيل فينول 6 – 2 disopropylphenol) كمستحلب 1% و2% حيث يحتوي زيت فول الصويا وفُسفاتيد البيض المنقى. يحدث تحريض التخدير بحوالي 1.5 – 2.5 ميلي غرام/كيلوغرام خلال 30 ثانية بأسلوب لطيف وسار مع وقوع منخفض للحركات الاستثارية. يسبب ألماً عند الحقن ويُتخلص من ذلك بإضافة الليدوكايين lidocaine 20 ميلي غرام لأمبولة ampoule البروبوفول. تكون الإفاقة من البروبوفول سريعة، ويعد وقوع الغثيان والقيء منخفضاً جداً عندما يستعمل البروبوفول كمُبنِج وحيد وكذلك تعد الإفاقة من التسريب المستمر للبروبوفول سريعةً نسبياً. يتناقص التركيز البلازمي عند إيقاف التسريب بسرعة بسبب عودة التوزع والتصفية الدوائية. إن المضخات ذات المحقنة الخاصة syringe pumps التي تضمن خوارزمية الحرائك الدوائية pharmacokinetic algorithms تسمح لتقني التخدير (الخدّار) بانتقاء التركيز البلازمي المستهدف للبروبوفول (مثلاً 6 مكروغرام/ميلي لتر لتحريض التخدير) بعد تسجيل تفاصيل المريض من عمر ووزن. تقدم هذه الطريقة من التسريب المضبط المستهدف target controlled infusion (TCI) طريقة ملائمة للتسريب الوريدي المستمر للبروبوفول.

---

[3] Halford J J 1943 A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. Anesthesiology 4: 67.

الجهاز العصبـي المركزي Central nervous system. يسبب البروبوفول خموداً قشرياً معتمداً على الجرعة ويعد مُضاداً للاختلاج ويخمد المنعكسات الحنجرية أكثر من الباربيتيورات لذلك يعد ميزة عند إدخال قناع المسلك الهوائي الحنجري.

الجهاز القلبـي الوعائي Cardiovascular system. ينقص البروبوفول التوتر الوعائي فيخفض المقاومة الوعائية المجموعية والضغط الوريدي المركزي. تبقى سرعة القلب دون تبدل مما ينتج عنه انخفاض ضغط الدم إلى حوالي 70 – 80% من مستوى التحريض المسبق وتناقص صغير في نتاج القلب.

الجهاز التنفسي Respiratory system. يسبب التحريض بالبروبوفول، ما لم يؤخذ ببطء شديد، انقطاع نفس عابر. وثمة تناقص في الحجم المدي وازدياد في السرعة عند استئناف التنفس.

الاستقلاب Metabolism. يتقارن البروبوفول في الكبد مع الغلوكورونيد مما يجعله أكثر ذوباناً في الماء، ثم يظهر 88% منه في البول و2% في البراز.

الثيوبنتال (الثيوبنتون Thiopental (thiopentone

يعدُ الثيوبنتال من الباربيتورات القصيرة الفعل جداً التـي تحرض التخدير بسهولة، خلال وقت مرور الدوران من الذراع إلى الدماغ. تسمح جرعة التحريض النموذجية 3 – 5 ميلي غرام بالتوزع السريع (عمره النصفي البدئي 4 دقيقة) وبالإفاقة السريعة بعد جرعة وحيدة. يكون العمر نصفي الانتهائي للثيوبنتال 11 ساعة وتؤدي الجرعات المتكررة أو التسريب المستمر إلى تراكم هام في الدهن ويطيل الإفاقة بدرجة كبيرة (يستقلب الثيوبنتال) في الكبد. يكون وقوع الغثيان والقيء بعد الثيوبينتال أعلى قليلاً مما هو بعد البروبوفول. يعد باهاء pH الثيوبنتال 11 وينتج عنه ضرر موضعي كبير إذا تسرب extravasates. يسبب أيضاً الحقن العارض داخل الشريان إصابة خطيرة بعيداً عن مقر الحقن.

الجهاز العصبـي المركزي Central nervous system. لا يمتلك الثيوبنتال نشاطاً مسكناً وقد يسبب فرط حس الألم antanalgesic وهو مُضاد اختلاج فعول. ينقص سرعة الاستقلاب الدماغي لاستهلاك الأكسيجين ($CMRO_2$)، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدماغية ويصاحب ذلك تناقص في الجريان الدموي الدماغي وفي الضغط داخل القحف.

الجهاز القلبـي الوعائي Cardiovascular system. ينقص الثيوبنتال التوتر الوعائي فيسبب نقص ضغط الدم وزيادة طفيفة مُعاوِضَة في سرعة القلب. قد تزيد خافضات ضغط الدم أو المُدرات البولية التأثير الخافض لضغط الدم.

الجهاز التنفسي Respiratory system. ينقص الثيوبنتال سرعة التنفس والحجم المدي.

ميثوهكزيتون Methohexitone. هو مركب من الباربيتيورات شبيه بالثيوبنتال وعمره النصفي الانتهائي أقصر بكثير، منذ إدخال البروبوفول، فإن استعماله غالباً ما انحصر لتحريض التخدير من أجل المعالجة بالتخليج الكهربـي electrocontrovulsive therapy (ECT). يقصر البروبوفول مدة النوبة وقد ينقص نجاعة المعالجة بالتخليج الكهربـي.

ايتوميدات Etomidate. هو ايميدازول كاربوكسيلات حيث يصاغ في مزيج من الماء والبروبيلين غليكول. يسبب الألم أثناء الحقن، والحركات العضلية الاستثارية شائعة أثناء تحريض التخدير. يحدث الغثيان والقيء بمعدل وقوع حوالي 20%. يسبب الايتوميدات خموداً قشرياً كظرياً بتثبيط 11 – بيتا و17 – بيتا هيدروكسيلاز ولذلك لا يستعمل تسريباً مطولاً. تسبب جرعات البلعة الوحيدة خموداً قشرياً كظرياً غير هام سريرياً وقصيراً. وعلى الرغم من هذه المساوئ، يبقى استعماله شائعاً ولاسيما في التخدير الإسعافي لأنه يسبب خموداً قلبياً وعائياً ونقص ضغط الدم أقل من الثيوبنتال والبروبوفول.

كيتامين Ketamine

الكيتامين هو مشتق فينسيكليدينـي (محدث للهلوسة hallucinogen) ومناهض لمستقبلة[4] NMDA. ينتج من جرعاته التخديرية حالة غيبوبة شبيهة بما يعرف *بالتخدير*

---

[4] NMDA: N – ميثيل –D– أسبارتات.

التفارقي (هَدئة، نساوة، تفارق، تسكين).

الميزات Advantages يدوم التخدير حتـــى 15 دقيقة بعد حقنة وحيدة وريدية ويتميز بتسكين عميق. قد يستعمل الكيتامين كمسكن وحيد في التداخلات التشخيصية وفي الجراحة الصغرى. وبصورة مختلفة عن باقي الأدوية التخديرية، ينتج الكيتامين عادة تسرعاً قلبياً ويزيد ضغط الدم ونتاج القلب. ترفع هذه التأثيرات من شعبيته لتحريض التخدير عند المرضى المصدومين. تتشارك التأثيرات القلبية الوعائية للكيتامين مع ازدياد التركيز البلازمي للنورأدرينالين (نورإيبينفرين). لأن المنعكسات البلعومية والحنجرية تكون ذات اعتلال قليل، لذا قد يكون المسلك الهوائي airway معرضاً لاختطار أقل مقارنة مع باقي الطرق التخديرية. يعد الكيتامين موسعاً قصبياً فعولاً ويستعمل أحياناً لمعالجة التشنج القصبـــي الوخيم عند المرضى بالربو الذين يتطلبون تهوية ميكانيكية. (راجع التخدير التفارقي).

المساوئ Disadvantages. لا يسبب الكيتامين ارتخاءً عضلياً. إنه يزيد الضغط داخل القحف وفي باطن العين. قد يحدث الهلاوس خلال الإفاقة (تفاعل الصحو emergence reaction) ولكن تكون أقل إذا استعمل الكيتامين فقط كعامل محرض تبعه مُبَنِج إنشاقي اعتيادي. ينقص وقوع الهلاوس بإعطاء البنـــزوديازيبين تمهيداً للتخدير وبعد الإجراء.

الاستعمالات Uses. يمكن أن تستعمل الجرعات تحت التخديرية للكيتامين لإعطاء تسكيناً للإجراءات المؤلمة القصيرة المدة أي قبل ضماد الحروق والمعالجة الشعاعية وأخذ عينة النقي، والجراحة الصغرى لتقويم العظام orthopaedic. يستعمل الكيتامين في تحريض التخدير قبل إعطاء المُبَنِجات الإنْشَاقية أو يمكن استعماله لكل من تحريض التخدير وصيانته في المداخلات التشخيصية والجراحية ذات الديمومة القصيرة short-lasting والتـــي تتضمن الإجراءات السنية التـــي لا تتطلب ارتخاءً عضلياً. وله قيمة خاصّة عند الأطفال الذين يتطلبون مُبَنِجات متكررة متواترة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يُنقِص التمهيد للتخدير بإعطاء الأتروبين atropine المفرزات اللعابية المنتجة بتأثير الكيتامين وينقِص البنـــزوديازبين وقوع الهلاوس hallucinations.

التحريض Induction *الطريق الوريدي* 1 - 2 ميلي غرام/كيلو غرام حقناً وريدياً بطيئاً على مدى 60 ثانية. تنتج جرعة من 2 ميلي غرام لكل كيلو غرام تخديراً جراحياً في خلال 1 – 2 دقيقة، وتدوم 5 – 10 دقيقة. *الطريق العضلي*: 5 – 10 ميلي غرام/كيلو غرام حقناً عضلياً عميقاً. تسبب هذه الجرعة تخديراً جراحياً في خلال 3 – 5 دقيقة ويتوقع أن تدوم حتـــى 25 دقيقة.

المُداوَمَة (الصيانة) Maintenance تتبع التحريض، تعطى جرعات متسلسلة تعادل 50% من الجرعة الوريدية الأصلية أو 25% من الجرعة العضلية للوقاية من الحركة التـــي تحدث استجابة للمنبهات الجراحية. تحدث حركات توترية رمعية tonic and clonic تشابه النوب seizures عند بعض المرضى، ولا تشير هذه الحركات إلى مستوى خفيف من التخدير أو إلى الحاجة لجرعات إضافية من المُبَنِج.

تقدم جرعة 0.5 ميلي غرام/كيلو غرام عضلياً أو وريدياً تسكيناً ممتازاً وقد تكمل بجرعات أخرى من 0.25 ميلي غرام لكل كيلو غرام.

الإفاقة Recovery تتم العودة للوعي بالتدريج. قد تحدث تفاعلات الصحو مع الهذيان. ولكن ينقص وقوعهما بإعطاء البنـــزوديازيبين تمهيداً للتخدير أو باجتناب اضطراب المريض غير الضروري أثناء الإفاقة.

موانع الاستعمال Contraindications. تتضمن فرط ضغط الدم المعتدل إلى الوخيم، أو فشل القلب الاحتقانـــي أو قصة السكتة؛ التسمم الكحولي الحاد أو المزمن، أو الرضح الدماغي، أو الكتلة أو النـــزف داخل الدماغ أو أسباب أخرى ترفع الضغط داخل القحف؛ إصابة العين وازدياد الضغط داخل العين؛ الاضطرابات النفسية مثل الفُصام والذُهانات.

الاحتياطات Precautions. يجب استعمال الكيتامين

تحت إشراف طبيب سريري خبير بالتنبيب الرغامي tracheal intubation عندما يصبح ذلك ضرورياً. يجب أن يُراقَب النبض وضغط الدم بعناية، غالباً ما يتطلب إضافة مُسكِن أفيونـــيَ في الإجراءات الجراحية التـــي تسبب ألماً حشوياً.

الاستعمال في الحمل Use in pregnancy. يمنع استعمال الكيتامين في الحمل قبل الولادة، حيث يمتلك نشاطاً معجلاً للولادة oxytocic. يمنع استعماله أيضاً عند المريضات المصابات بالارتعاج eclampsia أو مقدمات الارتعاج pre-eclampsia. قد يستعمل في المساعدة في الولادة المهبلية من قبل خبير أو تقنـــي التخدير. يلائم استعمال الكيتامين على نحو أفضل أثناء العملية القيصرية caesarean وهو أقل إحداثاً للخمود الجنينـــي والوليدي من باقي المُبَنجات .

المرخيات العضلية Muscle relaxants

الأدوية المُحصِرة للوصل العصبـــي العضلي NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

يتطلب العديد من الجراحات ولاسيما البطنية تثبيط تقلص العضلات الإرادية التوتري والانعكاسي. يمكن أن ينجز ذلك بالتخدير العام العميق. أو بالحصار العصبـــي الناحي أو باستعمال أدوية مُحصِرة للوصل العصبـــي. يسبب التخدير العام العميق خموداً قلبياً وعائياً ومضاعفات تنفسية وبطء الإفاقة. قد يصعب الإحْصار العصبـــي الناحي أو يمنع استعماله مثلاً في حال وجود عيب إرقائي haemostatic defect. تسمح الأدوية الانتقائية المرخية للعضلات الإرادية مع الأدوية المُحصِرة للوصل العصبـــي العضلي بالجراحة تحت تخدير عام خفيف مع التسكين، وتسهِّل أيضاً التنبيب الرغامي من التحريض السريع والإفاقة السريعة. ولكنها تتطلب تهوية ميكانيكية ومهارة تقنية. يجب أن تعطى العوامل المُحصِرة للوصل العصبـــي العضلي فقط بعد تحريض المخدر.

لقد جذبت العوامل المُحصِرة للوصل العصبـــي العضلي الملاحظة العلمية بسبب استعمالها في سُمِ السهام arrow poisons من قبل المواطنين في أمريكا الجنوبية، الذين استعملوا الكورار curare الأكثر فتكاً لقتل الحيوانات لطعامهم[5] بالإضافة لقتل الأعداء. وضع السيد بنجامين برودي Benjamin Brodie عام 1811 لطاخة من معجون الورارا woorara على جروح الخنـــزير الغينـــي guinea pigs ولاحظ بأن الموت قد يتأخر بنفخ الرئتين عبر أنبوب يدخل إلى الرغامى. ومع ذلك لم يستمر حتـــى الإفاقة التامة، وقد اقترح إمكانية استعماله في الكزاز.

على الرغم من محاولات استعمال الكورار في أنواع الأمراض بما فيها الصَرْع والرقص وداء الكَلَبْ، فإن نقص المستحضرات النقية والمضبوطة معيارياً بالإضافة إلى غياب الطرق الملائمة للتهوية الميكانيكية في حال حدوث الجرعة المفرطة، منعته من اكتساب مكانٍ ثابتٍ في الممارسة الطبية حتـــى عام 1942 عندما جرى التخلص من هذه الصعوبات.

تسبب الأدوية التـــي تفعل على المَوصِل العصبـــي العضلي myoneurol junction شللاً تاماً للعضلات الإرادية، ولذا تكون الحركة مستحيلة ويحتاج للتهوية الميكانيكية. لابدَّ أن يكون المريض المصاب بالشلل بحالة تسكين كامل وفاقداً للوعي أثناء الجراحة[6]. ويندر جداً باستعمال طرق التخدير

[5] تم استحصال الكورار، Curare من مصادر متعددة، ولكن كان أغلبها من *Chondrodenron tomentosum* كوندرودينرون تومينتوسيوم. ذكر المكتشفان Humboldt و Bonpland في جنوب أمريكا (1799 – 1804) في تقريرهم بأن خلاصة لحائه bark كانت متركزة على شكل كتلة شبيهة بالقطران واستُعملت كغلالة للأسهم coat arrows. استُدل على الفعالية من "الشجرة الأولى"، حيث لن يستطيع القرد؛ الذي يضرب بالسهم ذي الغلالة، أن يقوم إلا مرة واحدة قبل موته. والشكل الممدد أكثر استُعمل لإحداث شلل الحيوانات، وبذلك يمكن الإمساك بها حية. يعد ذلك مثالاً مبكراً للعلاقة بين الجرعة – الاستجابة.

[6] أحدث تطبيق التوبوكورارين في الجراحة أثراً مرغوباً ليقرر على نحو نهائي أنه دواء يبدل الوعي. وهكذا تم التخلص من الشُك في تجربة مفردة. وحدث شلل تدريجي عند شخص طبيعي (المعالج بالكورار currarised) بعد ترتيب تفاصيل ومضاعفات جهاز الاتصال، بعد 12 دقيقة من بدء تسريب الكورار، كان الشخص، الموضوع على التنفس الاصطناعي artificial respiration، يستطيع تحريك رأسه فقط. كان يشعر بأنه غير مسرور، وكان عقله صافياً و لم يرغب بغرز أنبوب داخل الرغامى. كان الاتصال ممكناً معه بعد 22 دقيقة، من خلال حركة خفيفة بالحاجب الأيسر، وكان الشلل تاماً بعد 35 دقيقة وفُقِد الاتصال المباشر. غُرز المسلك الهوائي.

العصرية والمراقبة أن يحدث الوعي خلال الإجراءات الجراحية للمريض المشلول عضلياً. يجب أن يُرصد في المملكة المتحدة التخدير العام الذي يستعمل عوامل طيارة بوساطة المحللات analysers التـــي تقيس وتعرض نهاية التركيز المدي -end tidal concetration للعامل الطيار. لقد أدت الاهتمامات المضللة في السابق حول تأثير المُنبِحات الطيارة عند الوِلدان بالعديد من تقنيي التخدير لاستعمال قليل للعامل الطيار عند إجراء التخدير العام من أجل العملية القيصرية. كانت بعض الأمهات واعيات تحت هذه الشروط وعانين من الألم بينما كنَّ مصابات بالشلل وكن غير قادرات على الحركة. على الرغم من ندرته هذه الأيام، فإن الخوف من الوعي تحت التخدير لا يزال السبب الرئيسي للقلق عند المرضى الذين ينتظرون الجراحة.

الآليات Mechanisms

عندما تمر دفعة impulse من العصب الحركي إلى عضلة إرادية تسبب إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية في الفلح المشبكي synaptic cleft. تفعل ذلك المستقبلات في اللوحة الانتهائية المحركة motor endplate وهي باحة متخصصة من الليف العضلي، فتفتح بذلك قنوات أيونية ion channels لمرور لحظي للصوديوم الذي يزيل الاستقطاب في اللوحة الانتهائية ويبتدئ التقلص العضلي.

تتداخل العوامل المُحصِرة للوصل العصبـــي العضلي المستعملة في الممارسة السريرية مع هذه العملية. ثمة مواد طبيعية قد تحول دون إطلاق الأسيتيل كولين في النهايات

كانت الأجفان مرفوعة، ويوحي تثبيط النظم ألفا من مخطط كهربية الدماغ، بأن الرؤية والوعي كانا سويين. تمت مساعدته بعد إفاقته بالنيوستغمين neostigmine، وأفاد الشخص بأنه كان صافي الذهن في كافة الانحاء، وأكد ذلك باستذكار ما سمع وشاهد، سبب له غرس المسلك الهوائي داخل الرغامى انـــزعاجاً بسيطاً، ربما بسبب الوقاية من منعكس التشنج العضلي. شعر أثناء التنفس الصناعي بأنه سوف يعطى أي شيء حتـــى يكون قادراً على أخذ تنفُّس عميق على الرغم من كفاية الأكسجين. Smith S M et .al 1947 Anesthesiology 8: 1. Note: a randomized controlled trial is not required for this kind of investigation. ملاحظة: إن التجربة المعشاة ذات الشواهد غير مطلوبة لمثل هذا النوع من الاستقصاء.

العصبية مثل ذيفان المطثية الوشيقية *clostridium botulinum toxin* (راجع الفصل 20) وبعض السموم.

تتداخل الأدوية المستعملة سريرياً بآليتين رئيسيتين مع الانتقال العصبـــي العضلي:

1. **بالتنافس By Competition** مع الأسيتيل كولين (أتراكوريوم atracurium سيزتراكوريوم، ميفاكوريوم، بانكورونيوم pancuronium، روكورونيوم rocuronium، فيكورونيوم vecuronium). تعدُّ هذه الأدوية مناهضات تنافسية للأسيتيل كولين. لا تسبب زوالاً للاستقطاب بذاتها ولكنها تحصن اللوحة الانتهائية من زوال الاستقطاب بوساطة الأسيتيل كولين. ينجم عن ذلك شلل رخو flaccid paralysis.

يمكن إحداث معاكسة هذا النمط من الحصار العصبـــي العضلي بالأدوية المُضادة للكولينستيراز anticholinesterase مثل النيوسيغمين؛ الذي يقي من تخريب الأسيتيل كولين بوساطة الكولينستيراز المنطلق من النهايات العصبية مما يسمح بتعزيز تركيز الأسيتيل كولين، ومن ثم ينقص التأثير التنافسي للعامل المُحصِر.

2. **بزوال استقطاب By depolarisation** اللوحة المحركة الانتهائية (ساكسامينونيوم suxamethonium). تُفعِّل هذه الأدوية الناهضة مُستقبلة الأسيتيل كولين في اللوحة المحركة الانتهائية وتتقلص العضلات الإرادية عند تطبيقها الأولي، ولما كانت لا تتخرب فوراً كما في الأسيتيل كولين، فإن زوال الاستقطاب يدوم.

ربما يتوقع أن زوال الاستقطاب المطول هذا قد ينجم عن بقاء العضلات متقلصة، ولكن الأمر ليس كذلك (ما عدا الدجاج). يتبدل الإعطاء المطول للمُحصِر المزيل للاستقطاب إلى مُحصِر تنافسي (مُحصِر مزدوج). بسبب هذا الوضع غير المحدد، يفضل العامل المُحصِر التنافسي لأي شيء ما عدا الإجراءات القصيرة.

المُناهِضَات التنافسية

COMPETITIVE ANTAGONISTS

الأتراكوريوم Atracurium هو الوحيد الذي يُبدَل في

الجسم تلقائياً إلى شكل غير فعال inactive (عمره النصفي 30 دقيقة) بعملية كيميائية منفعلة passive (إطراح هوفمان Hofmann elimination)، لا تتأثر مدة الفعل (15 – 35 دقيقة) بحالة الدوران أو الكبد أو الكليتين، ولذا فهي ميزة هامة عند المصابين بداء كبدي أو كلوي وعند المسنين. يمتلك تأثيراً مباشراً ضئيلاً على الجهاز القلبـي الوعائي ولكن قد تسبب الجرعات التـي تفوق 0.5 – 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام إطلاقاً للهيستامين مما يسبب نقص ضغط الدم وتشنجاً قصبياً.

سيزاتراكوريوم Cisatracurium مُصاوغ فراغي stereoisomer للأتراكوريوم، يسبب إطلاق الهيستامين بدرجة أقل.

فيكورونيوم Vecorunium مشتق ستيرويد تخليقي يسبب حصاراً عصبياً عضلياً كاملاً بعد حوالي 3 دقائق من الجرعة (0.1 ميلي غرام لكل كيلو غرام). إن مدة الفعل بعد هذه الجرعة هي 20 – 30 دقيقة. ليس له تأثيرات جانبية قلبية وعائية ولا يسبب إطلاق الهيستامين.

روكورونيوم Rocuronium مشتق ستيرويدي آخر يمتلك ميزة سرعة بدء الفعل. يمكن تحصيل التنبيب الرغامي بعد جرعة 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام بعد 60 ثانية. يمتلك تأثيرات قلبية وعائية مهملة ويشبه الفيكورونيوم بمدة فعله.

ميفاكوريوم Mivacurium ينتمي إلى عائلة الأتراكوريوم الكيميائية نفسها. وهو المُحصِر العصبـي العضلي غير المزيل للاستقطاب الوحيد الذي يستقلب بالكولينستيراز البلازمية. وهو قصير الفعل (10 – 15 دقيقة) بالمقارنة، وبحسب الجرعة الأولية. قد يسبب نقص ضغط الدم بدرجة قليلة ناجمة عن إطلاق الهيستامين.

بانكورونيوم Pancuronium كان المشتق الستيرويدي الأول المُحصر العصبـي العضلي في الاستعمال السريري. مدة تأثيره أطول من مدة تأثير الفيكورونيوم ويسبب تسرع قلب خفيف.

توبوكورارين Tubocurarine متروك وغير متوافر في المملكة المتحدة وهو ناهض كامن للعقد المستقبلية ويسبب نقصاً هاماً في ضغط الدم.

المُنَاهَضَة التنافسية للإحْصار العصبي العضلي: نيوستغمين
Antagonism of competitive neuromuscular block: neostigmine

يُناهَض فعل مُحصِرات الأسيتيل كولين بأدوية الكولينستيراز التـي تسمح بتراكم الأسيتيل كولين. يعطى النيوسغمين وريدياً (الفصل 21)، يمزج مع غليكوبيرونيوم glycopyrronium للوقاية من بطء القلب الناجم عن تأثيرات لاوَدية مُستقلة للنيوستغمين. يؤثر خلال 4 دقائق ويدوم حوالي 30 دقيقة. قد يسبب الكثير من النيوستغين إحْصاراً عصبياً عضلياً بزوال الاستقطاب، الذي قد يسبب تخليطاً ما لم يكن هناك بعض علامات الإفاقة قبل إعطاء النيوستغمين. يمكن رصد الترقي بالمِنباه العصبـي nerve stimulator.

المُحصِر العصبـي العضلي المزيل للاستقطاب
DEPOLARISING NEUROMUSCULAR BLOCKER

سَاكساميثونيوم (سكسينيل كولين)
succinylcholine (Suxamethonium)

يُسبق الشلل بارتجاف حزمي عضلي fasciculation وقد يكون هذا سبباً في الألم العضلي الذي يعانـى منه بعد استعماله بصفة عامة. قد يدوم الألم من يوم إلى ثلاثة أيام ويمكن التخفيف من الألم بأن يسبق السَاكساميثونيوم بجرعة صغيرة من عامل مُحصِر تنافسي. يعد السَاكساميثونيوم مُحصِراً عصبياً عضلياً يمتلك بدء فعل قصير جداً وأقصر مدة للفعل. يمكن القيام بالتنبيب من 30 ثانية ويدوم الشلل الإجمالي حتـى 4 دقائق وتحدث الإفاقة لحوالي 50% في 10 دقائق (نصف عمر التأثير). يستطب بصفة خاصة في تحريض التخدير المتوالي عند المرضى الذين لديهم اختطار الشفط aspiration. إن المقدرة على تأمين مسلك هوائي سريع بوساطة الأنبوب الرغامي تعد هامة جداً. إذا تبين أن التنبيب مستحيل، فإن الإفاقة من السَاكساميثونيوم واستئناف التنفس العفوي يكون سريعاً نسبياً. وللأسف فإذا كان من المستحيل تهوية المريض المصاب بالشلل الرئوي، فإن الإفاقة قد لا تكون سريعة بدرجة كافية للوقاية من بدء نقص التأكسج.

يتخرب السَاكساميثونيوم بتأثير الكولينستيراز الكاذبة البلازمية لذا يزداد بقاؤه في الجسم بالنيوستغمين، الذي يعطل هذا الإنزيم، وكذلك عند المصابين بداء كبدي أو سوء التغذية الوخيم الذين تكون التراكيز الإنزيمية البلازمية لديهم أخفض من الطبيعي. يمتلك واحد من كل 3000 من السكان الأوروبيين تقريباً عيوباً وراثية في كمية الإنزيم أو نوعه، ولا يستطيعون تخريب الدواء بسرعة كما هو عند الأفراد الطبيعيين[7]. يمكن أن يدوم الشلل حينها لعدة ساعات ويتطلب الأفراد دعم التهوية والتهدئة حتـــى يحصل الشفاء عفوياً.

قد يسبب الحقن المتكرر للساكساميثونيوم بطأً قلبياً وخوارج انقباض وقد يحدث توقف بطينـــي. قد تكون ناجمة عن تفعيل المستقبلات الكولينية في القلب ويمكن الوقاية من ذلك بالأتروبين. يمكن استعماله في العملية القيصرية لأنه لا يعبر المشيمة بسهولة. يسبب زوال الاستقطاب بالسَاكساميثونيوم إطلاقاً للبوتاسيوم من العضلات إذ يزداد تركيز البوتاسيوم البلازمي عند الأشخاص الطبيعيين بحوالي 0.5 ميلي مول/لتر. تعد هذه مشكلة فقط إذا كان بوتاسيوم المريض مرتفعاً على نحو مسبق كما في فشل الكلية الحاد على سبيل المثال، قد يسبب السَاكساميثونيوم في إصابات النخاع وعند المصابين بالحروق الواسعة إطلاقاً للبوتاسيوم من العضلات مبالغاً به، وبما يكفي لتوقف القلب.

استعمالات الأدوية المُحصِرة للوصل العصبي العضلي
USES OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

يجب أن تستعمل هذه الأدوية فقط عند المرضى الذين يمكن أن يضمن لديهم التنبيب الرغامي والتهوية.

- تستعمل هذه الأدوية لتوفّر ارتخاءً عضلياً أثناء الجراحة وأحياناً لمساعدة التهوية الميكانيكية في وحدات العناية المركزة.
- تستعمل خلال المعالجة بالتخليج الكهربـــي للوقاية من إصابة المريض الناجمة عن التقلص العضلي المفرط.

بقية المرخيات العضلية
OTHER MUSCLE RELAXANTS

إن الأدوية التـــي ترخي العضلات بفعلها على الجهاز العصبـــي المركزي أو العضلات ذاتها لا تفيد لهذه الغاية في الجراحة، إذ تكون غير كافية انتقائياً لإحداث ارتخاء عضلي كامل. حتـــى لو حَصَل ذلك، فإنه يتشارك مع خمود دماغي. ولكن ثمة مكان للأدوية التـــي تنقص تشنج العضلات الإرادية دون اعتلال الحركة الإرادية. قد تفيد مثل هذه الأدوية في الحالات التشنجية ومتلازمة أسفل الظهر والروماتيزم مع تشنج عضلي.

الباكلوفين Baclofen يتعلق من الناحية البنيوية مع حمض الغاماأمينوبوتيريك GABA وهو الناقل المثبط في الجهاز العصبـــي المركزي، يثبط النشاط الانعكاسي في النخاع بدرجة رئيسية. ينقص الباكلوفين الشناج spasticity وتشنجات العضلات المثنية flexor، ولكنه لا يمتلك فعلاً على قوة العضلات الإرادية، وعادةً لا تتحسن الوظيفة. قد يحتاج المرضى الجوالون لتقديم الدعم لشُناج الساقين وقد يعرض إنقاص الشُناج لضعف الطرف. إنه ينفع في بعض حالات ألم العصب المثلث التوائم. يعطى الباكلوفين فقط فموياً. (عمره النصفي 3 ساعات).

الدانترولين Dantrolene يفعل مباشرة على العضلات ويقي من إطلاق الكالسيوم من المخازن الهيولية العضلية sarcoplasma stores (راجع فرط الحرارة الخبيث، الفصل 20).

التأق ANAPHYLAXIS

تنجم *التفاعلات التأقية* من تآثر المُستَضِدَات مع أضداد الإيج E (الغلوبولين المناعي E: IgE) النوعية، التـــي تشكلت مسبقاً من تعرض سابق للمستضد. لا يمكن تمييز *التفاعلات التأقانية Anaphylactoid* سريرياً عن التأق، ولكنها لا تنتج من تعرض مسبق لعامل مطلق ولا تكتنف IgE (الغلوبولين المناعي E). قد تسبب المُبنِجات الوريدية ومرخيات العضلات

---

[7] ثمة فروق واسعة بين الإثنيات inter-ethnic، عندما تكتشف الحالة يجب أن تستقصى العائلة من أجل نشاط الكُولِينِسْتِيراز المنخفض البلازمي وأن يحذر الأشخاص المصابين.

تفاعلات تأقية أو تأقانية وقد تكون مميتة بدرجة نادرة. تعد المرخيات العضلية مسؤولة عن 70% من التفاعلات التأقية أثناء التخدير ويشكل السَاكساميثونيوم نصف تلك التفاعلات.

المخدِّرات (المُبَنِّجات) الموضعية

Local anaesthetics

لقد اقترح الكوكايين cocaine كمُبَنِّج موضعي للاستعمال السريري عندما استقصى سيغموند فرويد Sigmund Freud القلوانـي alkaloid في فيينا Vienna عام 1884 مع كارل كولر Carl Kolloer الذي كان مهتماً لفترة طويلة بمشكلة التخدير الموضعي في العين، لأن التخدير العام له مساوئ في طب العين. ومن خلال ملاحظة النَمَل numbness في الوجه الذي حدث بعد أخذ الكوكايين فموياً فقد أدرك بأن ذلك هو أثر تخديري. حاول تطبيق الكوكايين على عيون الحيوانات وأدخله في الممارسة السريرية في طب العيون بينما كان فرويد في عطلة. لقد فكر فرويد مسبقاً بهذا الاستعمال وناقشه، ولكنه اعتقد بأن الجنس كان أعظم أهمية من الجراحة، حيث ذهب لرؤية خطيبته fiancée. انتشر استعمال الكوكائين بسرعة واستعمل لحصار الجذوع العصبية. بدأ الكيميائيون بعد ذلك بالبحث عن بدائل أقل سمية، ونتيجة ذلك أدخل البروكايين procaine عام 1905.

الخصائص المرغوبة Desired properties. تمتلك مركبات عديدة خصائص التخدير الموضعي، ولكن قلة منها ملائم للاستعمال السريري. يجب أن تكون المركبات المفيدة ذوّابة بالماء، وقابلة للتعقيم بالحرارة، وتمتلك بدء تأثير سريع، وتستغرق مدة فعلها العملية المراد إنجازها، وأن تكون غير سامة موضعياً وعند امتصاصها للدوران وتغادر دون تأثيرات موضعية.

طرز الفعل Mode of action. تمنع المُبَنِّجات الموضعية ابتداء الدفعة impulse العصبية (جُهد الفعل) وانتشارها. وتنقص إمرار الصوديوم عبر قنوات الصوديوم الأيونية ذات البوابة الفولطية voltage-gated فترفع العتبة الاستثارية excitability. ولذا يحصر التوصيل في النهايات العصبية الواردة، وفي الألياف العصبية الحسية والحركية. تتأثر ألياف الجذوع العصبية وفقاً للحجم، أي الألياف الأصغر (مُستقلة، حسية) أولاً، قد يكون ذلك لأنها تمتلك باحة سطحية أكبر وأنسب، ومن ثم الألياف الأكبر (الحركية). وعلى نحو متناقض فإن التأثير في الجهاز العصبـي المركزي هو تأثير تنبيهي. (راجع أدناه).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يحدد سرعة توزع جرعة مفردة من المُبَنِّج الموضعي بانتشاره إلى الأنسجة مع التراكيز المتقاربة المتعلقة بالجريان الدموي (نصف عمرها البلازمي بضع دقائق فقط). يكون المُبَنِّج الموضعي عادة بالحقن أو الارتشاح infiltration فعّالاً خلال 5 دقائق ويمتلك مدة تأثير مفيدة من 1 – 1.5 ساعة وقد تتضاعف بعض الحالات عند إضافة مضيق للأوعية.

تستعمل معظم المُبَنِّجات الموضعية على شكل أملاح حمضية، حيث تكون ذوّابة ثابتة. يتفارق الملح الحمضي (عادة HCl) في الأنسجة ويحرر أساساً حراً free base، ويكون فعالاً بيولوجياً. يتأخر هذا التفارق في الحموض الشاذة أي في الأنسجة الملتهبة، إن اختطار انتشار العدوى جعلت التخدير الموضعي غير مرغوباً في الباحات المصابة بالعدوى.

يختلف امتصاصها من الأغشية المخاطية بعد تطبيقها الموضعي وفقاً للمركب. تستعمل الأدوية التـي تمتص جيداً كمُبَنِّجات سطحية (كوكايين cocaine، ليدوكايين lido-caine، بريلوكايين prilocaine). قد يكون امتصاص المُبَنِّج الموضعي المطبق موضعياً سريعاً جداً ويسبب تراكيز بلازمية تشبه التـي يحصل عليها حقناً. لقد أدى ذلك للموت من الجرعة المفرطة ولاسيما عن طريق الإحليل.

يستعمل للتأثير الموضعي على الجلد مزيج سهل الانصهار[8] eutectic من البريلوكايين أو الليدوكايين من أجل الإجراءات الإبرية needling procedures. (EMLA مزيج سهل الانصهار من المُبَنِّجات الموضعية) يكون الامتصاص بطيئاً جداً ويطبق الكريم تحت ضماد مُسد occlusive dressing لمدة لا

[8] يصبح المزيج من هاتين المادتين الصلبتين سائلاً لأن المزيج يمتلك درجة انصهار أخفض من درجة انصهار مكوناته.

تقل عن ساعة واحدة. تعد هلامة التتراكايين Tetracaine 4% (Ametop) أكثر فعالية من كريم EMLA ويسمح ببزل وريدي بدون ألم 30 دقيقة بعد التطبيق.

المركبات الإستيرية Ester compounds كوكايين cocaine، بروكايين procaine، تتراكايين tetracaine، بنـــزوكايين benzocaine). تتحمله هذه المركبات بوساطة استراز الكبد والبلازما وقد تكون تأثيراتها مطولة عند وجود عوز إنـــزيمي وراثي.

المركبات الأميدية Amide compounds (لغنوكايين (ليوكايين)، بريلوكايين prilocaine بوبيفاكايين bupira-caine، ليفوبوبيفاكايين levobupivacaine، روبيفاكايين ropivacaine). ينـــزع ألكيلها dealkylated في الكبد.

إن اعتلال وظيفة الكبد سواء الناتج عن قصور خلوي أولي أم الناتج عن انخفاض جريان الدم الكبدي كما في فشل القلب قد يؤخر الاطراح ويسمح بتراكيز بلازمية ذُروية أعلى لكلا النمطين من المُبَنجات الموضعية ربّما يكون هذا هاماً فقط بالجرعات الكبيرة أو المتكررة أو التسريب. لابدَّ من مراعاة التدبير العلاجي لاضطراب النَظْم القلبـــي تسريباً وريدياً للغنوكايين (ليدوكايين) (راجع الفصل 24).

إطالة الفعل بمضيقات الأوعية
PROLONGATION OF ACTION BY VASOCONSTRICTORS

ينتهي فعل المُبَنج الموضعي بنـــزعه من مقر التطبيق، إن أي شيء قد يؤخر امتصاصه إلى الدوران قد يطيل فعله الموضعي وينقص من سميته المجموعية عندما يستعمل بجرعات كبيرة. تسبب معظم المُبَنجات الموضعية عدا الكوكايين توسعاً وعائياً. إن إضافة مضيق للأوعية مثل الأدرينالين adrenaline (إيبينفرين ينقص الجريان الدموي الموضعي ويبطء سرعة امتصاص المُبَنج الموضعي ويطيل تأثيره، تتضاعف مدة فعل الليدوكايين من 1 إلى 2 ساعة، يجب أن يكون التركيز النهائي للأدرينالين (إيبينفرين) 1 لكل 20000 ومع ذلك يستعمل أطباء الأسنان 1 لكل 80000.

يجب عدم استعمال مضيق الأوعية للإِحْصار العصبـــي في النهايات أي: الإصبع، أصابع القدم، الأنف، القضيب. قد ينقطع الإمداد الدموي كاملاً نتيجة تضيق الأوعية الشديد لأسباب تشريحية واضحة، إذ قد يتضرر العضو أو حتـــى يُفْقَد. قد تمتص كمية كافية من الأدرينالين (إيبينفرين لتؤثر على القلب والدوران وتنقص بوتاسيوم البلازم). قد يكون ذلك خطيراً في المرض القلبـــي الوعائي وفي الإعطاء المشترك مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والمدرات البولية المفقدة للبوتاسيوم. لا يؤثر *الفيلبريسين felypressin* (يُحلق من الفازوبرسين vasopressin)، بتراكيزه المستعملة على سرعة القلب أو ضغط الدم وقد يفضّل استعماله عند مرضى القلب والأوعية.

التأثيرات الأخرى OTHER EFFECTS

تمتلك المُبَنجات الموضعية أيضاً التأثيرات الهامة السريرية التالية بدرجات مختلفة:

- استثارة أجزاء من الجهاز العصبـــي المركزي، الذي يتظاهر بالقلق والتململ والرعاش، والشمق، والهياج وحتـــى الاختلاجات التـــي تتبع بالخمود بعد ذلك.
- أفعال شبيهة بالكينيدين على القلب.

الاستعمالات USES

يستعمل التخدير الموضعي عموماً عندما يكون فقد الوعي غير ضروري وغير مرغوب وكذلك كمساعد في الجراحة الكبرى لاجتناب الجرعة العالية من التخدير العام. يمكن استعماله في الجراحة الكبرى مع التهدئة، مع أن العديد من المرضى يفضلون أن يكونوا فاقدي للوعي. وليس لذلك قيمة عندما يتوجب على الجراح أن يكون أيضاً خدَّاراً (تقنـــي تخدير) وهذا ما يحصل في بعض أجزاء العالم النامي.

يمكن استعمال المُبَنجات الموضعية بعدة طرق لتقدم:

- التخدير السطحي، كمحلول، أو هلام، أو كريم، أو قرص للمص lozenge.
- التخدير الارتشاحي، لشلل النهايات العصبية الحسية والأعصاب الجلدية الصغيرة.
- التخدير الناحي.

التخدير الناحي Regional anaesthesia

يتطلب التخدير الناحي معرفة واسعة للتشريح والانتباه إلى التفاصيل من أجل النجاح والسلامة.

إحصار العصب Nerve block يعنـــي تخديراً ناحياً، قد يكون صغيراً أو كبيراً بحقن الدواء حول الأعصاب الملائمة وليس ضمنها، عادة ما تتضمن إما عصباً محيطياً أو ضفيرة. يقدم الإحْصار العصبـــي ارتخاءً خاصاً به حيث تكون الألياف الحركية مُحصرة بالإضافة للألياف الحسية، يمكن التأثير على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية على الرغم من العناية بالإحْصار التفريقي. ثمة أشكال خاصّة مختلفة وهي: إحْصار الضفيرة العضدية، الإحْصار المجاور للفقار، الإحْصار حول عنق الرحم. قد يستعمل إحْصار العصب الوُدي في الداء الوعائي لتحريض توسيع للأوعية.

داخل الوريد Intravenous. تطبق كُفَة مضاعفة double cuff على الذراع، تنفخ أعلى من الضغط الشريانـــي، يرفع الطرف بعد ذلك لينـــزح الدوران الوريدي، وللمِلء الأوردة بالمُبَنج الموضعي، ومثال ذلك 0.5 – 1% ليدوكايين بدون أدرينالين (إيبينفرين). يتم تخدير الذراع خلال 6 – 8 دقيقة. ويدوم التأثير حتـــى 40 دقيقة، إذا بقيت الكُفَة منفوخة. يجب عدم تفريغ الكُفَة إلاّ بعد 20 دقيقة على الأقل. تفيد هذه الطريقة في تقديم التخدير لمعالجة الإصابات على نحو سريع وملائم، ويستطيع العديد من المرضى مغادرة المشفى بعد الإجراء بوقت قليل. يجب أن تجرى الطريقة بدقة شديدة لأنه إذا انطلقت جرعة كاملة من المُبَنج الموضعي على نحوٍ عارضٍ ومفاجيء إلى الدوران فقد ينجم عنها سمية وخيمة وحتـــى توقف قلب. لم يعد البوبيفاكايين Bupivacaine مستعملاً في التخدير الناحي الوريدي لأن التوقف القلبـــي الذي ينجم عن استعماله يعد مقاوماً للمعالجة. يجب أن يكون المرضى صائمين ويجب وجود شخص حاذق بالإنعاش resuscitation.

خارج الجافية (فوق الجافية epidural) **Extradural.** يستعمل التخدير خارج الجافية (فوق الجافية) في النواحي الصدرية، والقطنية، والعجزية (ذنبية) كثيراً ما يستعمل التخدير القطنـــي فوق الجافية في طب التوليد ويقدم التخدير فوق الجافية أسفل الصدر تسكيناً ممتازاً بعد فتح البطن. يجب حقن الدواء في الحيز خارج الجافية حيث يفعل على الجذور العصبية، لا يمكن أن تسبب هذه الطريقة نقص ضغط الدم مقارنة مع التخدير النُخاعي spinal anesthesia. يمكن تحصيل التسكين المتواصل على الأغلب إذا مزج المُبَنج الموضعي مع مركب أفيونـــي وسُرِّب عبر قثطار فوق الجافية.

الإحْصار تحت العنكبوتية (داخل القراب) (التخدير النخاعي) Subarachnoid (intrathecal) block spinal) anaesthesia). يستعمل محلول ذو ثقل نوعي ملائم مع إمالة المريض، يمكن للدواء أن يحفظ في مستوى ملائم. يسبب الحِصار العصبـــي الودي نقص ضغط الدم. يمكن التخلص من الصداع الناجم عن التسرب leakage باستعمال إبرة ضيقة جداً غير راضحة (atraumatic) كنقطة القلم.

تندر جداً المضاعفات العصبية الموضعية الخطيرة مثل العدوى والإصابة العصبية.

المسكنات الأفيونية Opioid analgesics تستعمل داخل القراب intrathecally وخارج الجافية، تنتشر إلى النُخاع وتفعل في المستقبلات الأفيونية (راجع الفصل 17)، وتعد ذات فعالية كبيرة بالأيدي الماهرة في الألم بعد الجراحة والألم المُعند. قد تُحدث خموداً تنفسياً. يبدأ التأثير في 20 دقيقة ويدوم لحوالي 5 ساعات. قد يستعمل الديامورفين أو الأفيونات الأخرى الأكثر ذوباناً بالشحم مثل الفينتانيل.

التفاعلات الضائرة ADVERSE REACTIONS

ينتج عن الامتصاص المفرط المذل paraesthesiae (بالوجه واللسان)، والقلق، والرعاش، وحتـــى الاختلاجات الخطيرة جداً وتتبع بخمود تنفسي وقد تتطلب إعطاء الديازيبام diazepam أو الثيوبنتال thiopental للسيطرة عليها. يحدث الوهط القلبـــي الوعائي والفشل التنفسي بالتراكيز البلازمية العالية للمُبَنج الموضعي ويسبب خموداً قلبياً مباشراً يتراكب مع نقص التأكسج الذي يتشارك مع الاختلاجات. يجب البدء بالإنعاش القلبـــي الرئوي مباشرة.

تندر جداً التفاعلات التأقانية بالمُبَنجات الموضعية الأميدية

وقد ذكرت التقارير بأن بعضها كان ناتجاً عن الحوافظ preservatives. لقد كانت معظم التفاعلات المذكورة بالتقارير تجاه المُبَنجات الموضعية الأميدية ناتجة عن الإعطاء المتشارك مع الأدرينالين (أبينيفرين) أو الحقن داخل الوعائي أو التأثيرات النفسية (نوب وعائية مبهمية). إنّ التفاعلات بالمُبَنجات الموضعية الاسترية أكثر شيوعاً.

المُبَنجات الموضعية الفردية
INDIVIDUA LOCAL ANAESTHETICS

(الجدول 1.18)

الأميدات Amides

اللغنوكايين Lignocaine (ليدوكايين lidocaine) يعد الخَيار الدوائي الأول للاستعمال السطحي بالإضافة للحقن، يمتلك نجاعة مشتركة مع نقص السمية نسبياً، أما عمره النصفي فهو حوالي 1.5 ساعة. يفيد أيضاً في اضطراب النظم القلبـــي ومع ذلك فقد استعيض عنه بالأميودارون لهذه الغاية.

البريلوكايين Prilocaine يستعمل على نحو شبيه مع الليدوكايين (عمره النصفي 1.5 ساعة)، ولكنه أقل سمية. يعد الدواء المفضل للتخدير الناحي الوريدي ولكنه لم يعد متوافراً كمحلول خال من الحوافظ ويستعمل معظم الأطباء السريرين الآن الليدوكايين بدلاً عنه. عندما تمزج بلورات البريلوكايين والليدوكايين فإنها تذوب من هذا الشكل إلى مستحلب سهل الانصهار eutetic emulsion ينفذ إلى الجلد ويستعمل في التخدير الجلدي (EMLA) قبل بزل الوريد عند الأطفال.

بوبيفاكايين Bupivacaine يعد مديد المفعول وعمره النصفي 3 ساعات (راجع الجدول 1.18) ويستعمل في الإِحْصار العصبـــي المحيطي والتخدير فوق الجافية والتخدير النخاعي. وبدء التأثير مشابه لليدوكايين، ويحدث التأثير الذروي لاحقاً (30 دقيقة).

ليفوبوبيفكايين Levobupivacaine هو المصاوغ المرآتـــي S-enantiomer للبوبيفاكايين الراسمي. إن النسبة العلاجية (ليفوبوبيكايين: البوبيفاكايين الراسمي) النسبية للجهاز العصبـــي المركزي هي 1.03 مما يشير إلى أن الليفوبوبيفاكايين ذو سمية هامشية أقل.

روبيفكايين Robivacaine قد يُقدم تفريقاً أفضل للحِصار العصبـــي الحركي والعصبـــي الحسي، يمكن تحصيل الحصار الحسي الفعّال دون أن يسبب ضعفاً حركياً. تتشابه سرعة بدء الروبيفكايين مع البوبيفاكايين، ولكن مدة التأثير الفَعولة المطلقة للروبيفكايين أقل قليلاً. تتشابه دواعي الاستعمال مع البوبيفاكايين.

الإسترية Ester

كوكايين Cocaine (قلوانـــي alkaloid). يستعمل الكوكايين في الطب كمُبَنج سطحي فقط (من أجل سمية المعاقرة abuse toxicity، راجع الفصل 10) عادة كمحلول 4%، بسبب تأثيراته الضائرة الشائعة والخطيرة عندما يحقن. وقد يحدث امتصاصاً كافياً للمُبَنج السطحي مما يحدث تأثيرات ضائرة خطيرة ويستمر في التبليغ عنها؛ يجب أن تستعمل من قبل الاختصاصيين فقط ويجب التحقق من الجرعة وتقييدها. يقي الكوكايين من قبط الكاتيكولامينات (أدرينالين (إبينفرين، نورأدرينالين (نورإيبينفرين) في النهايات العصبية الودية، أي يزيد من تركيزها في مقرّات المستقبلات، ولذا يمتلك الكوكايين فعلاً مضيقاً للأوعية، يفسر لماذا يستبقي مكانه كمُبَنج سطحي من أجل الجراحة التـــي تكتنف الأغشية المخاطية مثل الأنف. لا تمتلك المُبَنجات الموضعية الأخرى هذا الفعل، إذ توسع معظم المُبَنجات الأوعية وأما إضافة الأدرينالين (إيبينفرين) فلا تكون كافية.

التسكين والتخدير التوليدي
Obstetric analgesia and anaesthesia

رغم أن التسكين التوليدي لم يعد يعتبر غير أخلاقي على أرضية دينية فقد كان يُعد موضوعاً مثيراً للجدل منذ عام 1853 عندما أُعلن أن الملكة فكتوريا استنشقت الكلوروفورم chloroform أثناء ولادتها بطفلها الثامن. سجلت مجلة اللانست *Lancet* باستغراب شديد... من خلال الاستعمال المهنـــي للكلوروفورم، "العامل الذي سبب على نحو مؤكد موتاً آنياً في العديد من الحالات". ولكنّ الملكة (ربّما تجاهلت

الجدول 1.18: الجرعات المُرخصة لثلاثة من المُبنجات الموضعية الأميدية الأكثر استعمالاً

		المحلول	الجرعة الحجمية (بالغين)	مدة التأثير
ليدوكايين Lidocaine	ارتشاحي	0.25 – 0.5% + أدرينالين (أبينيفرين)	حتــى 60 ميلي لتر	1.5 ساعة
	إحصار عصبــي سطحي	1% + أدرينالين (أبينيفرين)	حتــى 50 ميلي لتر	
		2% + أدرينالين	حتــى 25 ميلي لتر	
	سطحي	2%	حتــى 20 ميلي لتر	
	تبنيج	4%	حتــى 5 ميلي لتر	
بوبيفاكائين Bupivacaine	ارتشاحي	0.25%	حتــى 60 ميلي لتر	3 – 4 ساعات
	إحصار عصبــي (محيطي)	0.25%	حتــى 60 ميلي لتر	
		0.5%	حتــى 30 ميلي لتر	
بريلوكائين Prilocaine	ارتشاحي	0.5%	حتــى 80 ميلي لتر	1.5 – 3 ساعات
	إحصار عصبــي (محيطي)	1%	حتــى 40 ميلي لتر	
		2%	حتــى 20 ميلي لتر	
		3% + فيليبريسين (استعمال سنــي)	حتــى 20 ميلي لتر	

ملاحظات:

1. يكون زمن تأثير الذروة 5 دقائق ما عدا البوبيفاكايين (راجع النص).
2. تعد الجرعات العظمى من المُبنجات الموضعية مع مضيق الأوعية سامة في حال غياب مضيق الأوعية ويجب استعمالها بجرعة أقل. إن هذه الجرعات كلها تقريبية فقط؛ قد تكون الجرعات الكبيرة مأمونة ولكن حدثت وفيات بكميات أصغر، لذلك يجب استعمال الجرعة الأدنــى الكافية.
3. تعد الجرعة العظمى للأدرينالين (إبينيفرين 500 مكروغرام [راجع أدناه].
4. تراكيز المحاليل والجرعة: تحدث أخطاء في الحساب وأحياناً تكون نتائجها مميتة. نقدم هذا التوضيح لأن خبرة إجراء بعض الامتحانات مع طلاّب الطب قد علمتنا أنهم غالباً ما تنقصهم تسهيلات حساب الجرعة الدوائية الحجمية المعروفة التركيز.

1% يعنــي غرام واحد في 100 ميلي لتر = 1000 ميلي غرام في 100 ميلي لتر = 10 ميلي غرام بكل ميلي لتر: 2% = 20 ميلي غرام في ميلي لتر واحد. وهكذا.

يعبَّر تقليدياً عن تراكيز الأدرينالين (ابينفرين) كما يلي: واحد في 200,000 أو واحد في 80,000 أو واحد في الألف 1000:

واحد في الألف تعنــي 1000 ميلي غرام (1 غرام) في كل 1000 ميلي لتر = 1 ميلي غرام في 1 ميلي لتر.

واحد في 200,000 يعنــي 1000 ميلي غرام (1 غرام) في 200,000 ميلي لتر = 5 مكرو غرام في ميلي لتر واحد.

وهكذا الجرعة العظمى للأدرينالين (أبينيفرين)، 500 مكروغرام (راجع أعلاه)، هي محتواة في 100 ميلي لتر من محلول واحد في 200,000.

هذه الاختطارات) تبنَّت وجهة نظرٍ مختلفة، وكتبت في مجلتها الخاصة حول "ذلك الكلوروفورم الرحيم" وأضافت لقد كان التأثير لطيفاً.

يجب على الدواء المثالي أن يفرج ألم المخاض دون أن يصيب المريضة بالتخليط وعدم التعاون. ويجب أن لا يتداخل مع نشاط الرحم ولا يؤثر على الجنين، كأن يسبب ضائقة تنفسية مثلاً بفعل مباشر من خلال إطالة المخاض أو إنقاص إمداد الدم للرحم. يجب أن يكون أيضاً ملائماً للاستعمال من قبل القابلة midwife دون إشراف.

البيتيدين Pethidine يستعمل كثيراً وثمة اختلاف قليل في تأثيرات الجرعات المتساوية الفاعلية equipotent للمورفين والبيتيدين فيما يتعلق بالتسكين، والضائقة التنفسية والغثيان والقيء (ولكن قد يكون تأخر المخاض أقل). قد تسبب جميع العوامل الأفيونية الضائقة التنفسية عند الوليد ولكن يمكن معاكسة ذلك بالنالوكسون naloxone عند الضرورة. إن الاختيار الشعبــي للبيتيدين للتسكين خلال المخاض في المملكة المتحدة ليس بسبب أي ميزة فارماكولوجية، لكن لأنه يبقى الدواء الأفيونــي الوحيد المُرخص للاستعمال من قبل القابلات.

أكسيدُ النيتروز والأكسيجين Nitrous oxide and oxygen (50% من كل منهما: Entonox) قد يعطى من أجل كل تقلصة من الماكنة machine التـي تشغل من قبل المريضة نفسها أو بإشراف القابلة (يحتاج إلى 10 نَفَسٍ جيد للتسكين الأعظمي).

التخدير Epidural الموضعي يقدم فوق الجافية تفريجاً كبيراً فعالاً للألم، ولكن لا يمكن القيام بهذه الطَريقة إلا بعد التدريب الكافي. يغرز الخدَارون anaesthetics المُبنِجات فوق الجافية في المملكة المتحدة.

التخدير النخاعي Spinal anaesthesia كثيراً ما يستعمل الآن التخدير فوق الجافية في العملية القيصرية. تجرى الآن الغالبية العظمى من العمليات القيصرية تحت التخدير الناحي بدلاً من التخدير العام.

التخدير العام General anaesthesia يسبب أثناء المخاض مشكلات خاصة. إذ يعد القَلَس المعدي والشفط من الاختطارات الخاصة (انظر سابقاً). يجب مراعاة سلامة الجنين؛ تعبر جميع المُبنِجات والمُسكِنات عموماً المشيمة بكميات مختلفة، وبعيداً عن الخمود التنفسي، لا تحدث تأثيرات هامة عدا أن الجرعات العالية تتداخل مع استجابة الرحم وقد يتبعها نـزف رحمي. يمكن أن تستعمل العوامل المُحصِرة للوصل العصبـي العضلي بمأمونية.

التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً أدوية

Anaesthesia in patients already taking medication

إن المخدِّرين Anaesthetists الآن في وضع لا يحسدون عليه. إذ يتوقع منهم أن يقدموا خدمة مأمونة للمرضى مهما تكن حالتهم، وكذلك للمرضى الذين يتناولون الأدوية. ثمة فرصة أحياناً لتعديل المعالجة الدوائية قبل الجراحة، ولكن لا يحدث ذلك غالباً. يتطلب المخدِّرون تاريخاً دوائياً تفصيلياً خاصاً من المريض.

الأدوية التي تؤثر على التخدير

DRUGS AFFECT ANESTHESIA

الستيرويدات الكُظرية Adrenal steroids: إن المعالجة المزمنة بالكورتيكوستيرويد التـي تكافئ 10 ميلي غرام يومياً من البريدنيـزيلون خلال ثلاثة أشهر سابقة تكبت المحور الوطائي – النخامي – الكظري. قد تفشل استجابة المريض تجاه الكرب stress الجراحي ويصاب بنقص ضغط الدم إذا لم يضف الستيرويد للفترة المحيطة بالجراحة (راجع الفصل 34). تخمد جرعة وحيدة من الايتوميدات *etomidate* المحور الوطائي – النخامي – الكظري لبضع ساعات ولا تترابط مع نتائج ضائرة.

المُضادات الحيوية Antibiotics تعزز الأمينوغليلوزيدات مثل النيوميسين neomycin، والجنتاميسين gentamicin، الأدوية المُحصِرة للوصل العصبـي العضلي.

الأدوية المُضادة للكولينستيراز Anticholinesterases: تعزز السَاكساميثونيوم.

الأدوية المُضادة للصرع Antiepilepsy drugs: يعدُ الاستمرار بالمداواة أساسياً لاجتناب الحالة الصرعية. يجب أن تعطى الأدوية حقناً (مثل الفنيتوين phenytoin)، فالبروات الصوديوم (valproate sodium) أو بالمستقيم (مثل الكربامازيبين carbamazepine) حتـى يصبح المريض قادراً على الامتصاص المعوي.

خافضات ضغط الدم Antihypertensives من كل الأنواع: قد يتضاعف نقص ضغط الدم مع التخدير، ولكن من الأفضل الاستمرار بالمعالجة. يتعرّض المصابون بفرط ضغط الدم لارتفاع مفرط في ضغط الدم وسرعة القلب أثناء التنبيب الذي يكون خطيراً بوجود مرضٍ قلبـي إقفاري. قد يحتاج لفترة من الزمن بعد الجراحة للمعالجة حقناً.

الأدوية المُحصِرة للمستقبلة بيتا الأدرينية β-adrenoceptor blocking drugs: يمكن أن تمنع الاستجابة القلبية الودية الاستتبابية تجاه التخميد القلبـي وفقد الدم الناتج عن المُبنِجات .

المدرات البولية Diuretics: بوجود نقص بوتاسيوم الدم

فسوف تتقوى العوامل المُحصِرة للوصل العصبي العضلي وربما تؤيد المُبَنجات العامة.

إن *موانع الحمل الفموية Oral contraceptives* التي تحتوي على الإستروجين والمعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس تُعرِّض للانصمام الخثاري (راجع الفصل 37).

الأدوية النفسانية التأثير Psychotropic drugs: تتقوى مُضادات الذهان مع الأفيونيات، و المنومات والمُبَنجات العامة.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants: تسبب مثبطات أكسيدُاز أحادي الأمين (MAOI) فرط ضغط الدم عندما تُشرك مع أمينات خاصة مثل البيتيدين، أو مُحاكيات الودي المباشرة الفعل مثل الإيفيدرين ephedrine. تعزز مُضادات الاكتئاب الكاتيكولامينات وبعض الأدوية الأدرينية الأخرى.

التخدير عند المعتلِّين والمجموعات الخاصة من المرضى

Anaesthesia in the diseased, and in particular patient groups

قد تتعدَّل الاستجابة الطبيعية للتخدير بدرجة كبيرة بالمرض. تتضمن بعض المظاهر الهامة ما يلي:

المرض التنفسي والتدخين Respiratory disease and smoking يُؤهب المريض لمضاعفات رئوية تالية للجراحة ولاسيما العدوى infective. إن مقر العملية مثل أعلى البطن، والصدر، ووخامة الألم يؤثر على اعتلال التهوية والسعال.

المرض القلبي Cardiac disease. أن الغاية هي اجتناب الكرب الدوراني (قد ينقص ازدياد عمل القلب كمية الأكسيجين لعضل القلب) الناتج عن فرط ضغط الدم وتسرع القلب. تعطى الأدوية وريدياً وببطء عادة لتنقص من اختطار الجرعة المفرطة ونقص ضغط الدم.

يتعرض المرضى ذوي نتاج القلب الثابت كما في تضيق الأبهر أو التهاب التامور المضيق لاختطار نقص نتاج القلب بالأدوية التي تخمد عضل القلب والمركز المحرك للأوعية، إذ لا يمكن أن تُعاوض. إن تحريض التخدير بالبروبوفول أو الثيوبنتال مسؤول على وجه الخصوص عن التسبب بنقص ضغط الدم عند هؤلاء المرضى. يعدُ نقص التأكسج ضاراً بدرجة واضحة. إنَّ الأسلوب الحاذق فضلاً عن اختيار الدواء على أرضيات فارماكولوجية هو العامل الأهم.

المرض الكبدي أو الكلوي Hepatic or renal disease يكون مسؤولاً عموماً عن ازدياد التأثيرات الدوائية ويجب مراعاته عند انتقاء الأدوية وجرعاتها.

فرط الحرارة الخبيث Malignant Hyperthermia (MH) هو متلازمة وراثية نادرة يتراوح وقوعها ما بين 15,000:1 إلى 150,000:1 في أمريكا الشمالية، تبدي وراثة صبغية جسدية سائدة مع نفوذية متغايرة. تحدث الحالة أثناء التخدير أو مباشرة بعد التخدير وقد تُؤَرَّث precipitated بعوامل إنشاقية فعولة (إينفلوران، هالوثان، إيزوفلوران) أو السَاكساميثونيوم. ربّما يكون المريض قد عانى مسبقاً من التخدير العام بدون مضاعفات. تكتنف الآلية ارتفاعاً مفاجئاً في إطلاق الكالسيوم المرتبط (المخزون) من الهيولى العضلية، منبهاً التقلصات، وانحلال الربيدات rhabdomyolysis، وحالة من فرط الاستقلاب. تعدُ متلازمة فرط الحرارة الخبيث حادثة إسعافية مهددة للحياة. يزداد استهلاك الأكسيجين بمقدار ثلاثة أضعاف الطبيعي، وقد ترتفع حرارة الجسم بأسرع من درجة مئوية واحدة كل خمس دقائق، لتصل إلى أعلى من 43 درجة مئوية. قد لا يكون صمَل Rigidity العضلات الإرادية بيِّناً في البداية أو في الحالات الخفيفة.

الدانترولين Dantrolene 1 ميلي غرام/كيلو غرام يعطى مباشرة وريدياً. تعطى جرعات أخرى بفترات 10 دقائق حتى يستجيب المرضى، الجرعة العظمى هي 10 ميلي غرام/كيلو غرام. قد يفعل الدانترولين بمنع إطلاق الكالسيوم من مخزن الهيولى العضلية التي تتبع في العادة زوال استقطاب الغشاء العضلي. عمره النصفي 9 ساعات.

يُحتاج إلى المعالجة غير النوعية لأجل فرط الحرارة (تبريد، أكسجين)، ويعطى الأنسولين والدكستروز من أجل فرط بوتاسيوم الدم الناجم عن إطلاق البوتاسيوم من العضلات المتقلصة. قد يطلق فرط بوتاسيوم الدم والحُماض الزناد لاضطرابات نظم قلبية وخيمة.

يجب أن يخضع المريض وجميع أقربائه لاستقصاء فرط الحرارة الخبيث حالما تبرأ النوبة مباشرة. يكتنف ذلك خزعة عضلية لاختبار حساسية عوامل الابتداء **Initiating agents**.

ينجز التخدير عند المرضى المستعدين لفرط الحرارة الخبيث بأسلوب مأمون safely إجمالاً بالتخدير الوريدي باستعمال البروبوفول والأفيونيّات. يجب توافر الدانترولين للإعطاء الوريدي في غرف العمليات الجراحية. إن العلاقة غير مؤكدة ما بين متلازمة فرط الحرارة الخبيث مع المتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذهان (حيث يستعمل فيها الدانترولين كمعالجة مساعدة، راجع الفصل 19).

راجع الفصل 35 من أجل الداء السكري.

راجع الفصل 36 من أجل مرض الدرقية.

راجع الفصل 8 و(الجدول 2.8) من أجل البُرفيرية porphyria.

الأدواء العضلية Muscle diseases إن المرضى المصابون بالوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis حساسون جداً (غير متحملين) للأدوية المُحصِرة للوصل العصبي العضلي التنافسي وليس للأدوية المزيلة للاستقطاب. قد يشفى المصابون بحثل التأتر العضلي myotonic dystrophy بسرعة أقل من المصابين بالشكل الطبيعي من الخمود التنفسي المركزي ومن الإحْصار العصبي العضلي؛ قد يفشلون في الحصول على الارتخاء بالسّاكساميثونيوم.

داء الخلايا المنجلية Sickle-cell disease قد يورّث نقص التأكسج والتجفاف النوبة.

الكولينستيراز الكاذبة اللانموذجية (عَوَز) Atypical (deficient) pseudocholinesterase. يوجد تأخر في استقلاب السّاكساميثونيوم والميفاكوريوم. تعتمد مدة الإحْصار العصبي العضلي على نمط الكولينستيراز الكاذبة.

الضغط المرتفع داخل القحف Raised intracranial pressure قد يصبح أسوأ في التركيز الزفيري العالي للعوامل الإنْشاقية مثل ايزوفلوران أكبر من 1% أو في نقص التأكسج أو في فرط ثنائي أُكسيد الكربون في الدم، وفي الاستجابة للتنبيب إذا كان التخدير غير كاف. قد تسبب الجرعات المفرطة من الأفيُونيّات فرط ثنائي أُكسيد الكربون في الدم وتزيد الضغط داخل القحف بدون دعم من المنفسة الميكانيكية.

المسنون The elderly يتعرضون للتخليط بالمخمدات الدماغية ولاسيما الهيوسين (راجع الفصل 7). يعبر الأتروبين أيضاً الحائل الدموي الدماغي blood-brain barrier ويمكن أن يسبب التخليط عند المسنين؛ يفضل الغليكوبيرونيوم glycol-pyrronium. يتطلب المسنون عموماً جرعات أصغر من جميع الأدوية مقارنة مع الفتيان. يتحمل المسنون نقص ضغط الدم بصعوبة، وهم عرضة لنقص التروية الدماغية والتاجية.

الأطفال Children (راجع الفصل 7). تعد المشكلات مع الأطفال تقنية، وفيزيولوجية ونفسية أكثر منها فارماكولوجية.

التهدئة في وحدة الرعاية الحرجة Sedation in critical care units تستخدم لإنقاص قلق المريض وتحسين تحمل الأنابيب الرغامية والتهوية الميكانيكية. يلجأ إلى تهدئة المرضى عندما يمكن ذلك إلى المستوى الذي يسمح لهم بفتح عيونهم استجابة للأمر اللفظي verbal command؛ تعد التهدئة المفرطة ضارة. تتضمن الأدوية الشائعة المستعملة البروبوفول والميدازولام والأفيونيات مثل الفينتانيل، أو الفينتانيل أو المورفين.

نادراً ما يتطلب الأمر استعمال المُحصِرات العصبية العضلية لتساعد التهوية الميكانيكية. إذا دُبِّرَ الألم على نحو ملائم واستعملت التهوية عند المرضى من النمط المطلق للزناد، فإن العديد من المرضى في وحدة الرعاية الحرجة لن يحتاجوا التهدئة. تعد طمأنة المرضى من قبل الممرضات على نحو ودي هامة جداً وأكثر فعالية من الأدوية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Bovill J G 2000 Mechanisms of anaesthesia: time to say farewell to the Meyer–Overton rule. Current Opinion in Anaesthesiology 13: 433–436

anaesthesia. Anaesthesia 53 (S1): 4–12
Harper N 2001 Inhalational anaesthetics. Anaesthesia and intensive care medicine 2: 241–244
Pollard B J 2001 Neuromuscular blocking agents. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2: 281–285
Sandin R H et al 2000 Awareness during anaesthesia: a prospective case study. Lancet 355: 707–711
Whiteside J B, Wildsmith J A W 2001 Developments in local anaesthetic drugs. British Journal of Anaesthesia 87: 27–35
Carter A J 1999 Dwale: an anaesthetic from old England. British Medical Journal 319: 1623–1626 (use of medicinal herbs to render a patient unconscious for surgery, before modern general anaesthesia)
Columb M O 2001 Local anaesthetic agents. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2: 288–291
Fryer J M 2001 Intravenous induction agents. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2: 277–280
Gepts E 1998 Pharmacokinetic concepts for TCI

19

الأدوية النفسانية التأثير Psychotropic drugs

الملخص

أحدث التقدم في المعالجة الدوائية ثورة في ممارسة الطب النفسي على مدى العقود الستة الماضية. إذ تقدم الأدوية درجة من الاستقرار والتحكم في حياة الأشخاص الذين يعانون من الفُصام، أو من عِلَة مزمنة موهنة عميقة الأثر، إذ تشكل الأدوية 2 – 3% من نفقات الصحة الوطنية في المملكة المتحدة. وعلى نحو شبيه تؤثر المداواة في تخفيف العبء عن الأفراد وعائلاتهم ومجتمعاتهم من الاكتئاب، الذي ينتشر على مدى العمر lifetime ليصل إلى واحد من كل ستة من السكان، وهو معدّل انتشار كبير. كثيراً ما تحسن الأدوية النفسانية مآل prognosis الحالات الشائعة الأخرى مثل اضطرابات القلق، واضطراب نقص الانتباه مع فرط الحركة ADHA والاضطراب الوجداني الثنائي القطب.

تدرس المجموعات الدوائية في هذا الفصل كما يلي:

- مُضادات الاكتئاب.
- مُضادات الذُهان (neuroleptics).
- مثبتات المزاج.
- أدوية القلق، واضطرابات النوم.
- أدوية خرف ألزهايمر.
- أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط.

إن كتابة الوصفة سهلٌ، أما فهم الناس فهو صعب (franz kafka,1883 – 1924).

كانت الأدوية النفسانية التأثير في عام 1940 محددة بهيدرات الكلورال، والباربيتيورات والأمفيتامين. على نحو متباين، يحتوي كتيب الوصفات formulary العصري قوائم لمئة دواء نفسانـيّ التأثير، لكل منها نجاعة علاجية متاحة لمعظم الأمراض النفسية المشخصة وفي جميع أطوار الحياة. لقد كانت المداواة النفسانية عاملاً هاماً في تعجيل غلق المأوى الفكتوري (Victorian asylums) إذ يشكلُ الآن جمهرةُ المرضى النفسيين الداخليين جزءاً صغيراً بالمقارنة مع ما كان عام 1954 قرابة 148,000 مريض في إنكلترا وويلز.

القضايا التشخيصية DIAGNOSTIC ISSUES

يقسم التصنيف القديم للاضطرابات النفسية الأمراض إلى الذُهانات psychoses والعُصابات neuroses. لا يزال يستعمل مصطلح الذُهان psychosis كثيراً لوصف العِلَل النفسية الوخيمة التـي تتجلى بالهلاوس hallucinations والتوهمات delusions وشذوذات السلوك الرئيسية التـي تتضمن فرط النشاط والتخلف والجامود catatonia، التـي عادة ما تترافق مع نقص البصيرة. لذا تتضمن الاضطرابات الذُهانية الفُصام والأشكال الوخيمة من الاكتئاب والهوس. قد ينجم الذُهان أيضاً من مواد محظورة غير مشروعة أو حالات عضوية. ربما تقسم الملامح السريرية الفصام إلى أعراض إيجابية تتضمن الهلاوس والتوهمات واضطرابات الأفكار وإلى أعراض سلبية مثل اللامبالاة apathy وتسطح العاطفة وفقر الكلام.

تتضمن الاضطرابات، التـي صنّفت سابقاً تحت "العُصابات neuroses" الاكتئاب depression في غياب الأعراض الذُهانية، واضطرابات القلق (اضطرابات الهلع، واضطرابات القلق المعمم، اضطراب الوسواس القهري، والرهاب، واضطراب الإجهاد أو الكرب التالي للرضح)، واضطرابات الأكل. (مثل القهم العصابـي anorexia nervosa، والنهام

bulima العصابـي) واضطرابات النوم.

تقع الاضطرابات النفسية العضوية أيضاً ضمن نطاق الأنظمة التشخيصية النفسية العصرية (مثل الخرف في داء ألزهايمر) وكذلك الاضطرابات الناتجة عن سوء استعمال المواد (مثل الاعتماد على الكحول والأفيون - راجع الفصل 10)، واضطرابات الشخصية، واضطرابات الطفولة والمراهقة (مثل نقص الانتباه مع فرط النشاط، ومتلازمة tourette والتخلف العقلي (عجز التعلم).

المعالجة الدوائية المتعلقة بالمعالجة السيكولوجية
DRUG THERAPY IN RELATION TO PSYCHOLOGICAL TREATMENT

لا توجد استراتيجيات علاجية دوائية كاملة للعلَل النفسية من دون مراعاة المعالجة النفسية. إنّ المُعالجة النفسية ذات مضمون عريض، ويتراوح مجالها من الاستشارة البسيطة والمعالجة النفسية الداعمة، إلى دورات مستمرة في التحليل النفسي، إلى طرق جديدة مثل المعالجة السلوكية المعرفية.

تتطلب العِلَل الذُهانية كقاعدة عامة (مثل الفُصام، والهوس والذُهان الاكتئابـي) أدوية كخط علاجي أول مع أساليب علاجية نفسية ذات دور إضافي محدود، فهي تعزز المطاوعة الدوائية مثلاً، وتحسن العلاقة الاجتماعية وتساعد الأفراد على التغلب على أعراض الضائقة. تتاح بصورة متباينة أشكال من المعالجة النفسية من أجل الاكتئاب الذُهانـي واضطرابات القلق مثل اضطراب الهلع واضطراب الوسواس القهري، حيث تقدم كبديل عن الخط العلاجي الأول في المداواة. يعتمد الاختيار بين الأدوية والمعالجة النفسية على إتاحة العلاج، والتاريخ السابق للاستجابة، وتفضيل المريض وقدرة المريض على العمل على نحو ملائم مع المعالجة المختارة. ثمة نطاق لاستعمال الأدوية والمعالجة النفسية كتوليفة في العديد من الحالات.

إذا أخذنا الاكتئاب كمثال، فثمة بيِّنة واضحة على نجاعة الأشكال العديدة من المعالجات النفسية. ويتضمّن ذلك المعالجة المعرفية gognitive therapy (حيث يتعرف الأفراد على المظاهر الخاطئة والأفكار السلبية التلقائية ويحاولون التخلي عنها بطرق تفكير لا تسبب الاكتئاب)، والمعالجة بين الأشخاص interpersonal therapy (التـي تركز على العلاقات، والأدوار، والفقدان)، والمعالجة النفسية الديناميكية المختصرة brief dynamic psychotherapy (تحويل محدد الزمن للتحليل النفسي التقليدي) والمعالجة التحليلية المعرفية (معالجة أخرى ذات بنـى جديدة محدودة الزمن تؤلّف فيها النقاط الأفضل من المعالجة المعرفية والتحليل التقليدي).

أخيراً، يجب أن نؤكد على أن جميع الأطباء الذين يصفون الأدوية النفسانية التأثير هم مكتنفون في العلاقة العلاجية مع مرضاهم. إذ إن الشخص المكتئب الذي يكون طبيبه داعماً وتشاعرياً empathic ويبدي اعتقاداً بنجاعة الدواء الموصوف يكون أكثر احتمالاً لمتابعة المداواة على نحو أفضل. تذكر أن معدل الاستجابة للغُفل 30 - 40% شائع في التجارب المزدوجـة التعمية لمُضادات الاكتئاب. يجب أن لا نخطئ تقدير أهمية علاقتنا العلاجية therapeutic relationship عند المرضى إذ تـتعزز النجاعة الفارماكولوجية للأدوية التـي نستعملها.

الأدوية المُضادة للاكتئاب
Antidepressant drugs

يمكن أن تقسم مُضادات الاكتئاب على نحو واسع إلى أربعة أصناف رئيسية (الجدول 1.19)، *ثلاثية الحلقات* *tricyclics* (TCA) سميت بعد معرفة بنيتها الثلاثية الحلقات) ومثبطات *استرداد السيروتونين الانتقائية* (SSRIs) ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) و*مركبات مبتكرة* بعضها له علاقة مع TCA أو SSRIs. ينصح الأطباء السريريون الذين يتمنون الحصول على معرفة عملية لمُضادات الاكتئاب أن يتآلفوا مع استعمال دواء واحد على الأقل من كل الفئات الأربع المجدولة. تتطلب أسس المعرفة الشاملة وعياً بالفروق بين أفراد مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والخصائص المميزة *للمركبات المبتكرة* *novel compounds*. لما كانت مُضادات الاكتئاب متشابهة بدرجة واسعة في نجاعتها العلاجية، فإن وعي شواكل profiles التأثيرات غير المرغوبة له أهمية خاصة.

الجدول 1.19: تصنيف مضادات الاكتئاب		
ثلاثية الحلقات	**مثبطات استرداد السيروتونين**	**مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين**
دوثيبين (dosulepin) Dothiepin	فلوكسيتين Fluoxetine	فينيلزين Phenelzine
أميتريبتيلين Amitriptyline	باروكسيتين Paroxetine	إيزوكاربوكسازيد Isocarboxazid
لوفيبرامين Lofepramine	سيرترالين Sertraline	ترانيلسيبرومين Tranylcypromine
كلوميبرامين Clomipramine	سيتالوبرام* Citalopram	
إيميبرامين Imipramine	فلوفوكسامين Fluvoxamine	موكلوبيميد Moclobemide (RIMA)
تريميبرامين Trimipramine		
دوكسيبين Doxepin		
نورتريبتيلين Nortriptylline		
ديسيبرامين Desipramine		
	مركبات جديدة	
نورأدرينية رئيسية	*سيروتونينية المفعول بدرجة رئيسية*	
ريبوكسيتين Reboxetine (NaRI)	ترازودون † Trazodon	
	نيفازودون † Nefazodon	
	ممزوجة Mixed	
	فينلافاكسين Venlafaxine (SNRI)	
	ميرتازابين † Mirtazapine (NaSSA)	
	ميلناسيبران ¶ Milnacipran (SNRI)	

أدرج كل صنف class وتحت صنف subclass حسب رتبة تواتر وصفه في المملكة المتحدة UK (1997). إختصارات abbreviations:

RIMA – مثبط أكسيداز أحادي الأمين العكوس؛ NaRI – مُثبط استرداد النوأدرينالين؛ SNRI – مثبط استرداد السيروتونين والنوأدرينالين؛ NaSSA – نوأدرينالين ومضاد اكتئاب سيروتونيـــي المفعول.

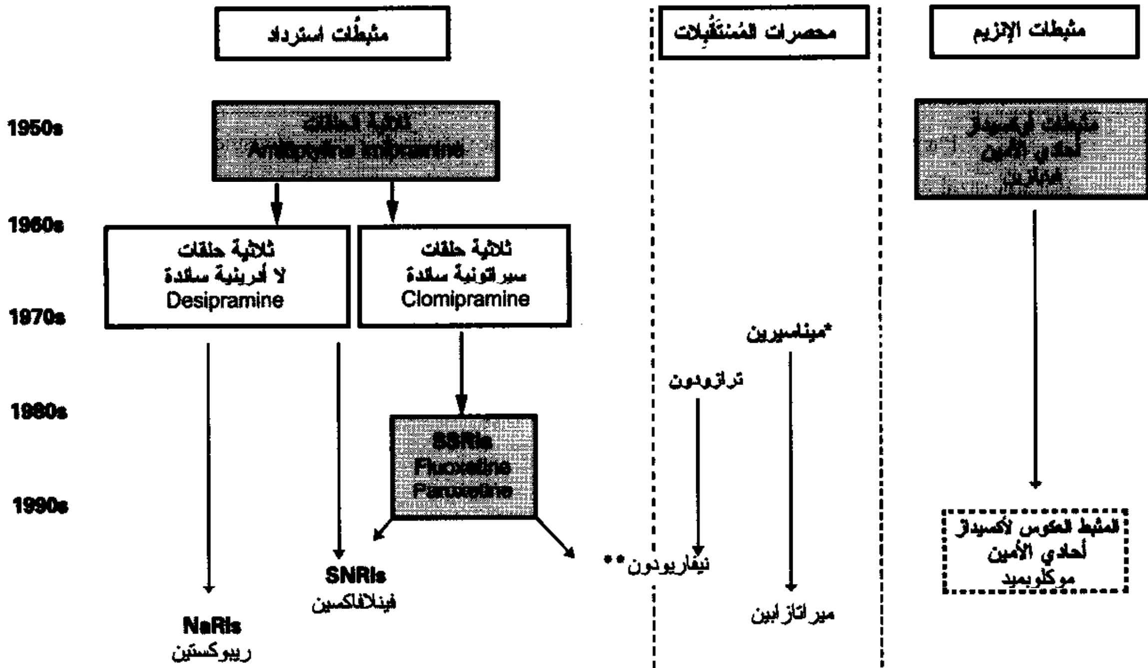
* سيتالوبرام Citalopram هو مزيج راسيمي racemic من المُصاوغات S وR. يكمُن النشاط المُضاد للاكتئاب للسيتالوبرام في المُصاوغ S. ربما يقدم Escitalopram المُصاوغ S النقي منافع سريرية تفوق المُستحضرات الموجودة.

† ترازودون Trazodone ونيفازودون Nefazodone وميرتازابين Mirtazapine (NaSSA) صُنفت كمضادات اكتئاب مُحصرة للمُستقبلة على أساس مناهضتها لمُستقبلات السيروتونين خلف المشبكية postsynaptic (ترازودون ونيفازودون) ومُستقبلات ألفا – 2 السابقة للمَشبَك (ترازودون وميرتازابين). يمتلك النيفازودون نشاطاً ضعيفاً كمثبط لاسترداد السيروتونين الانتقائي SSRIs.

¶ غير متوافر في المملكة المتحدة.

يبنـــى التصنيف البديل لمُضادات الاكتئاب فقط على آلية الفعل (الشكل 1.19). إنّ معظم مُضادات الاكتئاب التـــي تتضمن TCAs, SSRIs والمركبات ذات العلاقة تعد كمثبطات للاسترداد reuptake inhibitors. تعد بعض العوامل الجديدة مثل الترازودون trazadone والميرتازابين mirtazapine على أنها مُحصِرات للمُستقبلات بينما تعد MAOIs *مثبطات إنزيمية*.

ظهرت أول مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (إيميبرامين imipramine وأميتريبتالين amitriptyline) وMAOIs بين عامي 1957 و1961 (الشكل 1.19)، وطورت MAOIs من عوامل مُضادة للسل حيث لوحظ حينها بأنها ترفع المزاج mood. خلّق الإيميبرامين من الدواء المُضاد للذُهان أي كلوربرومازين على نحو مستقل، ووجد أنه يمتلك خصائص مُضادة للاكتئاب بدلاً من خصائصه المُضادة للذُهان. تضخم صنف مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات على مدى 25 سنة التالية إلى أكثر من عشرة عوامل ذات شواكل فارماكولوجية متغايرة المنشأ وقد أدت التعديلات الأخرى على بنية الأدوية الثلاثيـــة الحلقات الأصليـــة إلى ظهور الترازودون كمُضاد



الأصناف الرئيسية للأدوية ضمن الصندوق boxed، تمثل الحقول المُظللة المجموعات الثلاثة الرئيسية المُضادة للاكتئاب: الثلاثية الحلقات (TCAs)، ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومثبطات أوكسيداز أحادي الأمين.

المركبات الجديدة تُركت دون تأطير،

NaRI – مثبط استرداد النورأدرينالين،

SNRI – مثبط استرداد النورأدرينالين والسيروتونين،

RIMA – مثبط قابل للعكس للأوكسيداز أحادي الأمين،

* ميانسيرين Mianserin: نادر الاستعمال بسبب مشاركته مع فقر الدم اللاتنسجي.

** نيفازودون Nefazodone: مثبط استرداد ومُحصر للمُستقبلة.

الشكل **1.19**: مخطط مجريات تطوير الأدوية المُضادة للاكتئاب وتصنيفها حسب آلية الفعل.

للاكتئاب (متميز فارماكولوجياً).

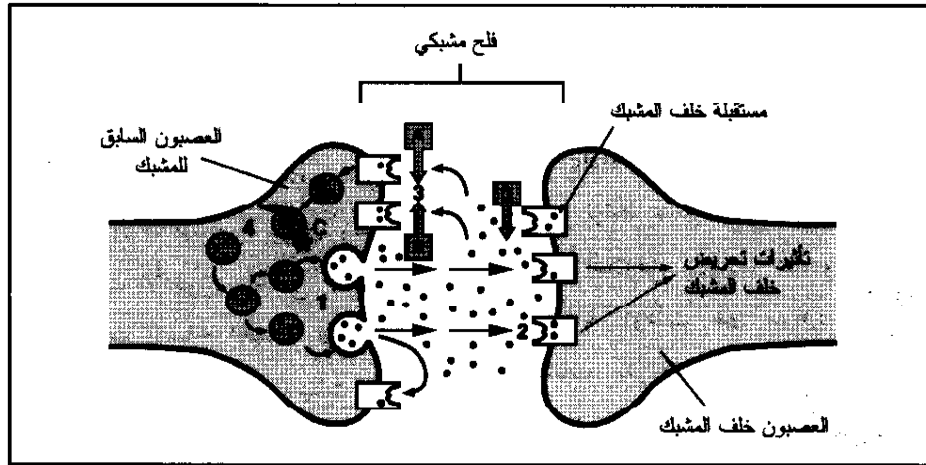
وصل صنف جديد بالكامل من مُضادات الاكتئاب مع مثبِّطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs في عام 1980، أولاً الفلافوكسامين fluvoxamine ثم تبعه مباشرة الفلوكسيتين fluoxetine (بروزاك Prozac). ولقد شكل صنف SSRI نصف وصفات مُضادات الاكتئاب في المملكة المتحدة في خلال عشر سنوات. وكانت التطورات الأخرى في تطوير مُضادات الاكتئاب بمركبات مبتكرة novel compounds مثل الفينلافاكسين venlafaxine والريبوكسيتين reboxetine والنيفازودون nefazodone والميرتازابين mirtaza-pine ومثبط أوكسيداز أحادي الأمين القابل للعكس أي الموكلوبيميد moclobemide.

آلية الفعل Mechanism of action

فرضية أحادي الأمين momnoamine hypothesis تفترض، في الاكتئاب، وجود عَوَز في الناقلين العصبيين النورأدرينالين والسيروتونين في الدماغ الذي يعدَّل بتأثير مُضادات الاكتئاب. يمكن للأدوية التي تؤثر في الاكتئاب أن تحوّر تخزين الأمين، أو إطلاق الأمين أو قبطه (الشكل 2.19). يتعزز بذلك تركيز الأمينات في النهايات العصبية و/أو المُستقبلات خلف المشبك. دُعمت فرضية أحادي الأمين باكتشاف الأمفيتامين amfetamine الذي يطلق النورأدرينالين والدوبامين قبل المشبك من مخازنها ويمنع من استردادها، ويمتلك الأمفيتامين تأثيراً مُضاداً للاكتئاب ضعيفاً، بينما

الريزيربين reserpine وهو العامل الخافض لضغط الدم يمنع تخزين النورأدرينالين الطبيعي مما يسبب الاكتئاب، كما يفعل النفاد التجريبـــي لطليعة السيروتونين أي تريبتوفان tryptophan. لقد وُضحت أهمية السيروتونين باكتشاف إمكانية تعرض المرضى المكتئبين للتنظيم النازل down regulation لبعض مُستقبلات السيروتونين خلف المشبكية.

تفعل مثبطات استرداد السيروتونين النوعية كما يدل عليها اسمها على نحو سائد بمنع استرداد السيروتونين وتمتلك تأثيرات محدودة أكثر على استرداد النورأدرينالين. تثبط مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات عموماً استرداد النورأدرينالين، ولكن كثيراً ما تختلف تأثيراتها على استرداد السيروتونين؛ يمتلك الديسيبرامين desipramine والبروتريبتيلين protriptyline فرصة أقلّ لرفع تراكيز السيروتونين، بينما يميل الكلوميبرامين clomipramine لإحصار استرداد السيروتونين أكثر من النورأدرينالين. يستطيع المركب الجديد الفينلافاكسين venlafaxine ممارسة تثبيط قوي لاسترداد كلا الناقلين، يظهر النشاط النورأدرينالينـــي بجرعات أكثر من 200 ميلي غرام/ يومياً. يسبب الميرتازابين أيضاً زيادة في الانتقال العصبـــي النورأدرينـــي والسيروتونينـــي، من خلال مُناهِضة المُستقبلات الذاتية - ألفا-$_2$ قبل السابقة للمشبك (المُستقبلات التـــي تتواسط الارتجاع السلبـــي لإطلاق الناقل، أي، نظام ارتجاع ذاتـــي التثبيط autoinhibitory feedback system). يمتلك نيفازودون nefazodone خصائص مثبطة ضعيفة لاسترداد السيروتونين ويمتلك كذلك تأثيرات مُناهِضة معقدة رئيسية على مُستقبلات السيروتونين خلف المشبك، تتشارك هذه الخاصة مع الترازودون trazodone.



العمليات الفيزيولوجية في المشبك:

1. عندما تصل الإشارة الكهربية إلى المطراف قبل المشبكي، تندمج الحويصلات الأمينية قبل المشبكية في الغشاء العصبونـــي وتطلق محتوياتها في الفلح المشبكي synapticcleft.
2. ترتبط الأمينات في الفلح المشبكي بالمُستقبلات خلف المشبك وتسبب استجابة مشبكية.
3. قد تنزع الأمينات من الفلح المشبكي باستردادها إلى العصبون السابق للمشبك.
4. يعطل إنـــزيم أوكسيداز أحادي الأمين الأمينات السابقة للمشبك.

تأثيرات مُضادات الاكتئاب:

A. تمنع ثلاثيات الحلقات الاسترداد السابق للمشبك للأمينات: النورأدرينالين والسيروتونين.
B. تحصر SSRIs على نحو سائد استرداد السيروتونين.
C. تنقص MAOIs من نشاط أوكسيداز أحادي الأمين الذي يعطل الأمينات السابقة للمشبك (تاركة بذلك أمينات أكثر لتنطلق في الفلح المشبكي).
D. تحصر بعض مُضادات الاكتئاب (نيفازودون nefazodone) المُستقبلات خلف المشبك مباشرة.

الشكل 2.19: آلية فعل الأدوية المُضادة للاكتئاب في المشبك synapse.

تزيد مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين MAOIs من توافر النورأدرينالين والسيروتونين بمنع تخربهما بإنزيم أوكسيداز أحادي الأمين النمط A في النهاية السابقة للمشبك. ترتبط مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين القديمة أي الفينيلزين phenelzine والترانيلسيبرومين tranylcypromine والإيزوكربوكسايدز isocarboxazid على نحو غير عكوس مع إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين فتشكل روابط (تساهمية covalent). يصبح الإنزيم غير فعال على نحو دائم، ويمكن أن يرمم النشاط الاستقلابي للأمين فقط بإنتاج الإنزيم الطازج الذي يحتاج لأسابيع. ولذا تدعى MAOIs أدوية *اضرب واهرب hit and run*، حيث تدوم تأثيراتها أطول من اكتشاف وجودها في الجسم.

ولكن كيف تنتج هذه التبدلات في مستويات الناقل لأحادي الأمين ارتفاعاً في المزاج؟ ينتج ارتفاع تراكيز الناقل العصبي تبدلات فورية (مباشرة) في تنشيط المُستقبلة خلف المشبك، مما يؤدي إلى تبدلات في أنظمة المرسال الثاني (داخل الخلايا) وإلى تعديل تدريجي في التعبير البروتيني الخلوي. تزيد مُضادات الاكتئاب من بروتين ربط عنصر الاستجابة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP الذي يكتنف بدوره تنظيم انتساخ الجينات genes التي تؤثر على البقيا survival، وتتضمن البروتينات الأخرى: العامل المشتق التغذوي العصبي الدماغي (BDNF) الذي يمارس تأثيراته على النمو العصبي. يدعم دور BDNF في الاكتئاب بملاحظة أنّ الكرب ينقص ويضعف تخلق النسيج العصبي neurogenesis.

بينما تكون فرضية أحادي الأمين مفهومة، لكن الحقيقة هي وجود فرط تبسيط oversimplification للصورة المعقدة. تتضمن الأنظمة الأخرى المتورطة في سببيات aetiology الاكتئاب (والتي تقدم أهدافاً محتملة للمعالجة الدوائية) المحور الوطائي النخامي الدرقي، والمحور الوطائي النخامي الكظري. وقد اكتشف أن 50% من المصابين بالاكتئاب لديهم ارتفاع تراكيز كورتيزول البلازما مما يدلُّ على أن الاكتئاب يترابط مع ازدياد سوق المحور الوطائي النخامي الكظري HPA.

لقد اكتشف بأن الأدوية التي تمتلك أفعالاً شبيهة مع أفعال مُضادات الاكتئاب لها استعمالات أخرى. إذ يثبط الأمفيبوتامون (البوبروبيون) buproprion استرداد الدوبامين والنورأدرينالين، وكان قد طور أصلاً واستعمل كمُضاد للاكتئاب، ويستعمل الآن للمساعدة في إيقاف التدخين (راجع الفصل 10). يعد السيبوترامين، المرخص كعامل مقهِّم مفقد للشهية مثبطاً لاسترداد السيروتونين والنورأدرينالين (راجع الفصل 35). على الرغم من تشابه فعل السيبوترامين sibutramine مع الفينلافاكسين venlafaxine، وعلى الرغم من بينة تأثيره المُضاد للاكتئاب من خلال الدراسات على الحيوان، لم يعترف به حتى الآن كدواء فعال في الاكتئاب.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

إن مُضادات الاكتئاب المدونة في (الجدول 1.19) جيدة الامتصاص عموماً بعد إعطائها الفموي. يظهر تراكيز الحالة الثابتة Steady-state لمركبات TCAs اختلافات فردية كبيرة ولكنها ترتبط بتأثيرها العلاجي. قد يكون من المفيد قياس التركيز البلازمي ولاسيما عند وجود ثمة فشل ظاهري في الاستجابة (وذلك غير متوافر غالباً). تتعطل مُضادات الاكتئاب بدرجة رئيسية بالاستقلاب الكبدي بإنزيمات السيتوكروم P450 (راجع الفصل 7). استُعرف العديد من النظائر الإنزيمية isoenzymes وأهمها في استقلاب مُضادات الاكتئاب السيتوكروم P450, 2D6 (CYP) (الجدول A2.19) والسيتوكروم CYP3A4 (الجدول B2.19). وتتضمن الإنزيمات الهامة الأخرى الـ P450: CYP 1A2 يتثبّط بوساطة SSRI فلوفوكسامين، ويتحرض بتدخين السيجارة، تتضمن الركائز substrates الكافيين caffeine ومُضادات الذُهان اللانموذجية أي كلوزابين clozapine والأولانزابين olanzapine ومجموعة CYP 2C (تتثبط بالفلوفوكسامين والفلوكسيتين، المكتنفة في تعطيل الموكلوبيميد). يستطيع العديد من إنزيمات CYP تواسط الخطوة الاستقلابية نفسها أحياناً. فمثلاً تستطيع ستة نظائر إنزيمية والتي تتضمن CYP 2D6،

3A4 و2C9 أن تتوسط إزالة المثيلة desmethylation من SSRI سيرترالين إلى مستقلباته الرئيسية.

الجدول A2.19: الأدوية النفسية التأثير (وبقية الأدوية المنتقاة) المعروفة كركائز CYP 2D6 وكمثبطات.

مثبطات CYP 2D6		
مضادات الاكتئاب		
باروكسيتين Paroxetine		
فلوكسيتين Fluoxetine		
ركائز CYP 2A6		
مضادات الاكتئاب	*مضادات الذُهان*	*متفرقات*
باروكسيتين Paroxetine	كلوربرومازين Chlorpromazine	ديكسفينفلورامين Dexfenfluramine
فلوكسيتين Fluoxetine	هالوبيريدول Haloperidol	أوبيويد Opioid
سيتالوبرام Citalopram	ثيوريدازين Thioridazine	كوداين Codeine
سيرترالين Sertraline	زوكلوبينثيكسول Zuclopenthixol	هيدروكوداين Hydrocodein
فينلافاكسين Venlafaxine*	بيرفينازين Perphenazine	ديهيدروكوداين Dihydrocodeine
أميتريبتيلين Amitriptyline	ريسبيريدون Risperidone	ترامادولول Tramadolol
كلوميبرامين Clomipramine		إيثيل موروفين Ethyl Morphine
ديسيبرامين Desipramine		تينامفيتامين Tenamfetamine
إيميرامين Imipramine		إيكستاسي ('Ecstasy')
نورتريبتيلين Nortriptyline		بوبروبيون Bupropion
		بلوكار β-blocker
		بروبانودول Propanolol
		ميتوبرولول Metoprolol
		تيمولول Timolol
		بوفارالول Bufaralol

الركيزة هي مادة تفعل وتؤثر في الإنزيم. الإنزيم المُحرِّض يعجل استقلاب الأدوية الموصوفة المشاركة التـي تكون ركائز للإنزيم نفسه، منقصاً تأثيرالها. الإنزيم المثبِّط يؤخر استقلاب الأدوية الموصوفة المشاركة فيزيد تأثيرالها (انظر الفصل 7، الاستقلاب). وإن التنافس بين الأدوية التـي تكون ركائز الإنزيم نفسه قد يتأخر استقلابها ويزداد التركيز البلازمي وتتعزز التأثيرات العلاجية والتأثيرات الضائرة.

* يكتنف CYP 2D6 فقط في تعطيل الفينلافاكسين إلى مستقلب فعال وتعد مقتضيات تأثر 2D6 محدودة الأهمية.

الجدول B2.19: الأدوية النفسية التأثير (وأخرى منتقاة) معروفة كركائز CYP 3A4، مثبطات ومُحرضات.

مثبطات CYP 3A4		
مضادات الاكتئاب		*أدوية أخرى*
نيفازودون Nefazodone		سيميتيدين Cimetidine
فلوكسيتين Fluoxetine		إريثروميسين Erythromycin
		كيتوكونازول Ketoconazole
		(وعَصارة غريفروت and grapefruit juice)
ركائز CYP 3A4		
مضادات الاكتئاب	*مزيلات القلق، منومات ومضادات الذُهان*	*متفرقات*
فلوكستين Fluoxetine	ألبرازولام Alprazolam	بوبرينورفين Buprenorphine
سيرترالين Sertraline	بوسبيرو Buspirone	كرباماز بين Carbamazepine
أميتريبتيلين Amitriptyline	ديازيبام Diazepam	كورتيزول Cortisol
إيميرامين Imipramine	ميدازولام Midazolam	ديكساميتازون Dexamethasone
نورتريبتيلين Nortriptyline	تريازولام Triazolam	ميثادون Methadone
ترازودون* Trazodone	زوبيكلون Zopiclone	تستوستيرون Testosterone
	هالوبيريدول Haloperidol	مُحصرات قنوات الكالسيوم Calcium channel blockers
	كويتيابين Quetiapine	ديلتيازيم Diltiazem
	سيرتيندول Sertindole	نيفيديبين Nifedipine
		أملوديبين Amlodipine
		أدوية أخرى Other drugs
		أميودارون Amiodarone
		أوميبرازول Omeprazole
		موانع الحمل الفموية Oral contraceptives
		سمفاستاتين Simvastatin
مُحرضات CYP 3A4		
مضادات الاكتئاب		*متفرقات*
عشبة القديس جون St. John's Wort		كرباماز يبين Carbamazepine
		فينوباربيتال Phenobarbital
		فينتوين Phenytoin

* mCPP المُستقلب الفعّال للترازودون، هو ركيزة CYP 2D6، تُلاحظ التأثيرات غير المرغوبة بإعطاء الترازودون بالتزامن مع مثبطات 2D6 التـي تتضمن الفلوكسيتين وباروكسيتين.

ينتج العديد من هذه الأدوية مُسْتَقْلَبات فعّالة تطيل فعلها (مثل الفلوكسيتين fluoxetine الذي يستقلب إلى نورفلوكسيتين عمره النصفي 200 ساعة). تعد المنتجات الاستقلابية لبعض مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مُضادة للاكتئاب بحد ذاتها، مثالها: النورتريبتيلين (من الأميتريبتيلين)، والديسيبرامين (من اللوفيبرامين) والإيميبرامين (من الكلوميبرامين).

يتراوح العمر النصفي لمُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات بمجال 15 ساعة (إيميبرامين Imipramine) إلى 100 ساعة (بروتريبتيلين protriptyline)، ويتراوح العمر النصفي لمُثبطات استرداد السيريتونين الانتقائية 15 ساعة (فلوفوكسامين) و72 ساعة (فلوكسيتين).

يمتلك حوالي 7% من السكان القوقازيين Caucasian نشاطاً إنزيمياً محدود جداً للـ CYP 2D6. وتبيّن أن الجرعات المعيارية لذوي الاستقلاب الضعيف لمُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات غير قابلة للتحمل، ولهذا فيتم غالباً البدء بجرعة منخفضة جداً. إذا تم تحمل الدواء، فقد تثبت مقايسة التركيز البلازمي الشك بأن المريض مُسْتَقْلِبٌ ضعيف poor metabo-lisers.

النجاعة العلاجية THERAPEUTIC EFICACY

يجب أن يستجيب للأدوية المُضادة للاكتئاب المقدمة والموصوفة بجرعة كافية والتـي تؤخذ بانتظام، حوالي 70% – 60 من المصابين باكتئاب معتدل إلى وخيم خلال 3 – 4 أسابيع. لقد أظهر تحليل ميتا Meta-analyses بيّنة صغيرة بأن أي دواء خاص أو صنف مُضاد للاكتئاب هو أنجع من الأدوية أو الأصناف الأخرى، ولكن ثمة أربعة استثناءات لهذا البيان العام.

- توحي التجارب الصغيرة بأن جرعة عالية من عامل SNRI الفينلافاكسين *venlafaxine* (أكثر من 150% ميلي غرام/ يوم) قد تمتلك نجاعة أكثر من باقي مُضادات الاكتئاب.
- يظهر بأن *الأميتريبتيلين Amitriptyline* أكثر فعالية بقليل من باقي TCAs وأيضاً SSRIs ولكن هذه الميزة تكون منقوصة بسبب تحمّله الضعيف (العسير) نسبياً مقارنة مع العوامل الحديثة.
- قد تكون MAOIs القديمة (مثل *فينيلزين phenelzine*) أكثر فعالية من باقي الأصناف في الاكتئاب اللانموذجي، وهو شكل من العلّة المكتئبة حيث يحتفظ بتفاعلية المزاج، وقد يكون نقص الطاقة شديداً، وتكون الملامح البيولوجية متناقضة مع المتلازمة الطبيعية، مثل زيادة النوم والشهية وكسب الوزن.
- توحي البينة بأن المرضى الذين أدخلوا للمستشفى باكتئاب وخيم، تكون لديهم أصناف TCAs (أيضاً venlafaxine) أكثر فعالية بقليل من MAOIs وكذلك SSRIs .

الانتقاء SELECTION

يجب انتقاء مُضاد الاكتئاب ليوافق متطلبات المرضى الفردية، مثل حاجتهم للتأثير المهدئ أو اجتناب التأثيرات المُسكارينية (ولاسيما عند المسنين). يستند الاختيار في غياب العوامل الخاصة إلى التحمل والسلامة في الجرعة المفرطة وإمكانية الوصول إلى الجرعة الفعّالة. تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIS; *lofepramine, mirtazapine, nefazodone, reboxetine and venlafaxine* أبرز ما ينجز هذه الاحتياجات وأفضلها.

طرز الاستعمال MODE OF USE

يغيب فعل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات *TCA*s في تحسين المزاج بالأسبوعين الأولين من المعالجة، ويستغرق 4 أسابيع على الأقل ليكون تجربة كافية. تلاحظ الاستجابة الصغرى خلال هذه الفترة. ولكن يفضّل أن تمتد التجربة حتـى 6 أسابيع لمشاهدة أي منفعة أخرى يمكن تحصيلها. قد يعانـي المرضى بدرجة متباينة من تأثيرات غير مرغوبة للدواء مباشرة بعد البدء بالمعالجة (ويجب تحذيرهم) ولكن غالباً ما تتناقص مثل هذه الأعراض مع الزمن. تعاير جرعة البدء المتحملة عموماً مثلاً: أميتريبتيلين 30 – 75 ميلي غرام/ يومياً (25 – 50 ميلي غرام/يوم من الأيميبرامين)، مع زيادة أسبوعية لتمييز الجرعة العلاجية الأدنـى التـي عادة ما تكون حوالي 125 ميلي غرام/ يومياً (140 ميلي غرام/ يوم من أجل

لوفيبرامين) فينقص وقع الأعراض الضائرة قبل تطور درجة التحمل (والمنفعة العلاجية). إنَّ جرعات البدء المنخفضة ذات أهمية خاصة عند المرضى المسنين. عندما يصل الدواء للجرعة العلاجية الأدنـــى ويستغرق 4 أسابيع عندها فقط يعدُّ اختبار الاستجابة أو عدم الاستجابة كافياً.

يحصل لدى بعض المرضى استجابة أو هدأة بالجرعات تحت العلاجية subtherapeutic doses، لأسباب تتعلق بحرائك الدواء والاستقلاب الفردي، أو طبيعة الاكتئاب المحدودة ذاتياً أو بتأثير الفعل (يعزز بتجربة الآثار الجانبية ويقترح بأن الدواء يجب أن يمتلك بعض الفعل).

مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCAs تعطى بجرعات مقسمة أو كجرعة مسائية مفردة للمركبات الأكثر تهدئة.

مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs تمتلك ميزة عن الثلاثية الحلقات ببساطة الإدخال والاستعمال. غالباً ما تكون معايرة الجرعة غير ضرورية إذ إنَّ الجرعة العلاجية الأدنـــى يمكن تحملها عادة كجرعة بدئية. لا يطلب تقسيم الجرعة وتعطى جرعة مفردة صباحية أو مسائية. توحي البينة بأن المريض الذي يبدأ بالمعالجة بأدوية SSRIs يرجّح أن يصل للجرعة الفعّالة أكثر من هؤلاء الذين يستعملون TCAs في البداية.

المركبات الجديدة The novel compounds. عادةً ما يتطلب النيفازودون والترازودون معايرة للحصول على الجرعة العلاجية الأدنـــى وهي على أقل تقدير 200 ميلي غرام/يوم. قد تحدث الاستجابة للروبوكسيتين والفينلافاكسين والميرتازابين بالجرعة البدئية، ولكن قد يتطلب الأمر زيادة بعض الجرعات عموماً. يرخّص الفينلافاكسين venlafaxine لمعالجة الاكتئاب المقاوم على المعالجة بجرعة تدريجية من 75 إلى 375 ميلي غرام/يوم. ثمة حاجة لمعايرة الجرعة عندما تستعمل MAOIs على الرغم من أن جرعات البدء الموصى بها (الفينيلزين phene-lzine 15 ميلي غرام/ثلاث مرات يومياً) قد تكون فعّالة على نحو غير مشابه للأصناف الدوائية الأخرى، يوصى بعد الاستجابة إنقاص الجرعة إلى جرعة المُداوَمَة maintenance dose.

تبديل مُضادات الاكتئاب وإيقافها

CHANGING AND STOPPING ANTIDEPRESSANTS

عندما يفشل مُضاد الاكتئاب من خلال نقص نجاعته على الرغم من التجربة الكافية أو نتيجة التأثيرات الجانبية غير المقبولة، يُنصح عموماً باللجوء إلى صنف مختلف. يعد من المنطقي عند المريض الذي لا يستجيب لدواء SSRI محاولة استعمال TCAs أو مركب حديث مثل venlafaxine أو reboxetine أو mirtazapine. قد تسبب هذه الخيارات زيادة في النورأدرينالين المشبكي أكثر من SSRI غير الفعال. ثمة بينة توحي بأن المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لدواء SSRI قد يستجيبوا لدواء مختلف ضمن الصنف نفسه، وهذا أسلوب يكون مفيداً على نحو خاص عندما تكون الأصناف الأخرى المُضادة للاكتئاب غير ناجحة سابقاً أو ممنوعة الاستعمال أو تمتلك ميزات غير مرغوبة للطبيب أو المريض. مثلاً المريض الذي يتحمس لاجتناب زيادة الوزن قد يفضل أن يجرّب SSRI مرة ثانية بعد الفشل البدئي بدلاً من التحول إلى TCAs أو MAOIs لأن هذين الصنفين يحدان سبباً شائعاً لزيادة الوزن. قد يفيد أيضاً الوعي للفروق بين الأدوية ضمن الصنف الواحد فمثلاً قد تكون تأثيرات الكلوميبرامين clomipramine المفرزة للسيروتونين أكبر من الثلاثية الحلقات الأخرى، مفضّلة عند المريض الذي لا يستطيع تحمل أي صنف دوائي آخر.

عند التبديل When changing بين SSRIs و/أو TCAs يجب أن تنقص الجرعات بالتدريج على مدى 2 – 4 أسابيع. عندما يدخل دواء جديد فيجب أن يخفف القديم ويزداد الجديد بطريقة تبادلية cross-tapered، أي، تزاد الجرعة تدريجياً بينما ينقص الدواء البديل. يجب تدبير التبديل إلى MAOIs أو استبعاده بحذر شديد نتيجة أخطار التآثر بين أصناف مُضادات الاكتئاب. لذا لا يمكن إدخال MAOIs خلال أسبوعين من إيقاف الباروكسيتين paroxetine أو السيرترالين أو الثلاثي الحلقات (3 أسابيع من أجل الايميبرامين والكلوميبرامين مع الترانيلسيبرومين وهو خطر بصفة خاصة)، وحتـــى بعد 5 أسابيع من إيقاف الفلوفوكسيتين، لأن مستقلبه الفعال يمتلك عمراً نصفياً طويلاً جداً (9 أيام). يجب

بأسلوب مشابه عدم إدخال TCAs وSSRIs حتـــى بعد 3 - 2 أسابيع من إيقاف MAOI (لأنها مثبطات عكوسة، انظر آنفاً). إن استعمال moclobomide وهو مثبط أوكسيداز أحادي الأمين لا يتطلب فترة غسل washout.

عندما تحصل الهدأة عند المريض When a patient achieves remission يجب أن يستمر مُضاد الاكتئاب لمدة 9 أشهر على الأقل بالجرعة التـــي أعادت المزاج لطبيعته. يترابط إنقاص الجرعة المبتسر أو سحب الجرعة مع ازدياد اختطار النكس. في الحالات التـــي يحدث فيها ثلاث نوب أو أكثر من نوب الاكتئاب، توحي البينة بأن الاستمرار المديد لمُضاد الاكتئاب يقدم تحصيناً من نكس آخر محتم في السنوات الثلاثة التالية.

عند إيقاف استعمال When ceasing use مُضاد الاكتئاب يجب أن ينقص على مدى 6 أسابيع لتجنّب متلازمة الانقطاع (تتضمن الأعراض: القلق، والهياج، والغثيان، وتأرجح المزاج). يتصاحب انقطاع SSRIs والفينلافاكسين venlafoxine إضافة لما سبق مع الدوخة، والإحساس الشبيه بالصدمة الكهربائية والمذّل. وربّما تسبب الأدوية القصيرة الأمد التـــي لا تملك مستقلبات فعّالة مثل هذه المشاكل، يترابط الباروكسيتين paroxetine بصفة خاصة مع أعراض السحب الوخيم الذي يتضمن الأحلام السيئة، والمذّل والدوخة (التـــي قد تشخص على نحو خاطئ بأنها التهاب التيه labyrinthitis).

الازدياد AUGMENTATION

يستعمل الازدياد لتعزيز تأثيرات مُضادات الاكتئاب المعيارية، مثل إضافة دواء إلى آخر، عندما يفشل دواءان أو أكثر في تخفيف الأعراض الاكتئابية على الرغم من المعالجة بجرعة كافية ولزمن كافٍ. لقد قدمت النجاعة العلاجية للعوامل الجديدة مثل venlafaxine للأطباء السريريـــن خيارات أخرى حيث يميلون الآن لاستعمالها قبل الازدياد augmentation ولكن قد تستعمل للمتابعة.

يعد الازدياد شائعاً باستعمال كربونات *الليثيوم المثبتة للمزاج* mood stabilizer *lithium*. قد يكون الليثيوم فعالاً حقاً كمعالجة أحادية في الاكتئاب ولكنه لا يفضل بسبب شاكلة تأثيره الضائر والحاجة لرصد تركيزه البلازمي. إن وصفه بتوليفة مع مُضادات الاكتئاب التـــي فشلت في إحداث الهدأة أكثر عادة، وتوحي البينة بأن ما يقارب 50% من المرضى الذين لا يستجيبون لمُضادات الاكتئاب المعيارية يمكن أن يستجيبوا بإضافة الليثيوم. تتطلب إضافة الليثيوم معايرة التركيز البلازمي بحرص للوصول للمجال العلاجي مع تحقق دوري بعد ذلك ومراقبة السمية.

الهرمونات الدرقية Thyroid hormones تساعد أيضاً الفعل المُضاد للاكتئاب. ويعتقد أن توليفة ثلاثي يودوثيرونين (T_3) وTCAs تكون أكثر فعالية. (ولكن قد تزداد تأثيرات لوفيبرامين lofepramine بالليفوثيروكسين إلى مدى يتطلب اجتناب الإعطاء المشترك لهما). قد يزيد أيضاً الحمض الأمينـــي المُصاوغ ل-تريبتوفان *L-tryptophan* طليعة السيروتونين، ولكن يجب تقييد مثل هذا الاستعمال بالاختصاصيين في المستشفى، الذين ينبغي لهم رصد الوظيفة الدموية hematological (تتشارك مع كثرة اليوزينيات ومتلازمة الألم العضلي على الرغم من أن هذا قد ينجم عن شائبة impurity بدلاً من التريبتوفان المياسر L-tryptophan نفسه). قد تساعد مُحصِرة المستقبلة B الأدرينية، أي البيندولول *pindolol* على زيادة فعل SSRIs. قد يفعل البيندولول بالارتباط مع المُستقبلة الذاتية السيروتونية وبذلك يتداخل بآلية استتبابية homeostatic تعمل على إنقاص تراكيز السيروتونين بعد الارتفاع الأولي بفعل SSRIs.

لا تعدُّ استراتيجيات الازدياد هذه مثالية، إذ يتطلب ذلك رصد البلازما (الليثيوم، تريبتوفان، T_3) أو تعريض المريض لسمية محتملة (ليثيوم، تريبتوفان) أو امتلاك فقط بينة معتدلة مبنية على النجاعة (ثلاثي يودوثيرونين، بيندولول).

استطبابات أخرى لمُضادات الاكتئاب OTHER INDICATIONS FOR ANTIDEPRESSANTS

قد تنفع مُضادات الاكتئاب في معظم أشكال اضطراب

القلق التـــي تشمل اضطراب الهلع والقلق المتعمم، واضطراب الكرب التالي للرضح، واضطراب الوسواس القهري والرهاب الاجتماعي (انظر لاحقاً).

تعد SSRIs فعّالة في الحالات الخفيفة من اضطراب الأكل أي النُهام العصبـــي *bulimia nervosa* ولاسيما الفلوكسيتين (تتطلب جرعات أعلى من الاكتئاب). يعد هذا التأثير مستقلاً عن الاكتئاب (الذي قد يوجد) وقد يكتنف فعله على أنظمة النقل بدلاً من تلك المكتنفة تحوير الاكتئاب. يظهر أن مُضادات الاكتئاب غير فعّالة في القهم العصبـــي anorexia nervosa.

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

لما كانت معظم مُضادات الاكتئاب تمتلك نجاعة علاجية متشابهة، فالقرار المتعلق بانتقاء الدواء يستند غالباً إلى شواكل profiles التأثير الضائر واحتمال إحداثه للسمية.

مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات
Tricyclic antidepressants (TCAs)

يعدُ الفعل المُضاد للمُسكارين التأثير غير المرغوب الشائع والذي يتضمن جفاف الفم الذي يؤهب لنخر الأسنان وتغيم الرؤية وصعوبة المطابقة وارتفاع ضغط باطن العين (قد يوَرِث الزَرق glaucoma)، وانسداد عنق المثانة (الذي يؤدي لاحتباس بولي عند الذكور المسنين).

قد يعانـــي المرضى أيضاً من نقص ضغط الدم الوضعي (عبر تثبيط المستقبلة ألفا الأدرينية) والتـــي غالباً ما تكون عاملاً محدداً لاستعمالها عند المسنين وتتداخل مع الوظيفة الجنسية، وكسب الوزن (عبر حصار مُستقبلات H_1 الهستامينية) واستطالة فترة QT مع مخطط كهربية القلب التـــي تؤهب لاضطراب نظم قلبـــي ولاسيما بالجرعة المفرطة (يمنع استعمال TCAs بعد احتشاء عضل القلب).

تعد بعض TCAs (ولاسيما التريميبرامين trimipramine والأميتريتيلين) مهدئة بشدة عبر مولفة الأفعال المُضادة للهيستامين والمُحصِرة لألفا الأدرينية. وهذا يسبب مشكلات خاصة عند هؤلاء الذين يكتنف حياتهم قيادة السيارات (العربات) أو إنجاز مهمات حاذقة. قد تنفع التهدئة عند بعض المرضى مثل الشخص المكتئب بدرجة واضحة ولديه طراز ممزق من النوم أو الهياج الواضح.

لابدَّ من تذكر وجود تغايرية كبيرة في شاكلة التأثير الضائر بين مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات. إذ يسبب الإيميبرامين واللوفيبرامين تركيناً خفيفاً نسبياً، ويترابط اللوفيبرامين مع تأثيرات خفيفة مضادة للمسكارين (ولكن يمنع استعماله عند المصابين بمرض كبدي وخيم).

الجرعة المفرطة Overdose. يعد الاكتئاب عامل اختطار لكل من الانتحار التظاهري parasuicide والانتحار التام. ويشيع استعمال مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAs) عند الذين يتعمدون أذى أنفسهم. يمتلك الدوثيبين *Dothiepin* (*dosulepin*) والأميتريبيتلين سميةً خاصةً بفرط الجرعة إذ أنهما مسؤولان عن 300 وفاة في المملكة المتحدة كل سنة على الرغم من توافر العديد من مُضادات الاكتئاب البديلة. بينما تكون الوفاة من فرط جرعة اللوفيبرامين lofepramine أقل بحوالي 15 مرة، ويشغل الكلوميبرامين clomipramine والإيميرامن مواضع متوسطة.

الملامح السريرية Clinical features لفرط الجرعة تعكس فارماكولوجية مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات. ينجم عن التأثيرات المُضادة للمُسكارين جلد جاف دافئ ناجم عن توسيع الأوعية، وتثبيط التعرق، تغيم الرؤية من شلل المطابقة، توسع الحدقة واحتباس بولي.

يتبلّد الوعي ويخمد التنفس وقد يتطور انخفاض الحرارة. تتضمن العلامات العصبية فرط المنعكسات، والرَمَع العضلي myoclonus والحَوَل المتبعد. قد تترافق استجابة أخمص القدم الباسطة بدرجة قليلة من اعتلال الوعي وتقدم نطاقاً لتشخيص التخليط، كما في الضرر البنيوي للدماغ. تحدث الاختلاجات عند نسبة من المرضى، وتحدث الهلاوس والهذيان خلال استعادة الوعي، التـــي غالباً ما تترافق مع سحب غطاء الفراش.

يعد تسرع القلب الجيبـــي ملمحاً شائعاً (ينتج عن حصار مبهمي) ولكن تترافق شذوذات التوصيل القلبـــي مع تسمم معتدل إلى وخيم، وقد تسبق اضطرابات النظم التسرعية أو

اضطرابات النظم البطيئة. قد ينجم نقص ضغط الدم عن ترليفة من اضطراب نظم القلب ونقص قلوصية العضلة القلبية وتوسع أوعية المواسعة الوريدية.

تكفي المعالجة الداعمة لمعظم الحالات. يستعمل الفحم المنشط activated charcoal فموياً للوقاية من أي امتصاص آخر من السبيل الهضمي وقد يعطى للمريض الواعي في المنـــزل قبل نقله للمستشفى. قلّما تحدث الاختلاجات عند تجنب التنبيه غير الضروري، ولكن غالباً ما تسبق النوب الوخيمة والمتواترة اضطرابات النظم وتوقف القلب ويعد كبتها بالديازيبام هاماً. يجب أن يقاوم إغراء معالجة اضطرابات النظم القلبية إذا كان نتاج القلب والإرواء النسيجي كافياً. يعدُ تصحيح نقص التأكسج بالأكسجين والحُماض بالتسريب الوريدي لبيكربونات الصوديوم من التدابير الأولية الملائمة والكافية عادة.

الريبوكسيتين Reboxetine ليس له علاقة بنيوية بالعوامل الثلاثية الحلقات ويفعل على نحو سائد بتثبيط استرداد النورأدرينالين. يُزعج التأثير المُضاد للمُسكارين أقلية من المرضى فقط، قد يحدث نقص ضغط الدم والعنانة عند الذكور، ويعد مأموناً نسبياً في حالة فرط جرعته.

مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

تمتلك مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs مجالاً من التأثيرات غير المرغوبة تتضمن الغثيان والقهم والدوخة والاضطراب المعدي المعوي، والهياج وتعذر الجلوس akathisia (تململ حركي) واللاإيغافية anorgasmia (فشل خبرة هزة الجماع). ولا تسبب التأثير المهدئ المباشر ويعد ذلك ميزة عند المرضى الذين يحتاجون لسياقة العربات. يمكن لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs أن تعرقل (تمزق) نمط النوم مع ازدياد اليقظة والنقص العابر في كمية النوم ذي حركات العينين السريعة REM وازدياد خفاء REM، ولكن يتحسن النوم بالنهاية نتيجة ارتفاع المزاج. لا يسبب هذا الصنف من مُضادات الاكتئاب مشكلات نقص الضغط الوضعي، أو التأثيرات المُضادة للمُسكارين أو التأثيرات المُضادة الهيستامينية المفعول المشاهدة مع TCAs. لا يرتبط استعمالها مع كسب الوزن، وعلى نحو نقيض تحرض على فقد الوزن عبر التأثيرات المقهمة anoretic. تعد SSRIs مأمونة نسبياً بجرعتها المفرطة.

متلازمة السيروتونين The serotonin syndrome تعدّ نادرة لكنها مضاعفة خطيرة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs، وغالباً ما تؤدي ملامح التململ والرُعاش والارتعاد shivering والرمع العضلي إلى الاختلاجات، والسبات، والموت. يزداد الاختطار بالإعطاء المشترك مع أدوية تعزز انتقال السيروتونين ولاسيّما MAOIs، ودواء السوماتريبتان sumatriptan المُضاد للشقيقة و St. John's Wort.

ملاحظة Note. عند مقارنة SSRIs وTCAs عند المرضى المنقطعين عن العلاج، تظهر معظم تحاليل ميتا meta analyses منفعة قليلة في تفضيل SSRIs. أظهرت المقارنات التـــي استثنت أدوية TCAs التـــي تمتلك تأثيرات مُضادة للمُسكارين بارزة (أميتريبتيلين والإيميرامين) منافع هامشية في تفضيل SSRIs أو عدم وجود فرق بين المجموعتين. ولابدَّ من الملاحظة بأنه على الرغم من التأثيرات الضائرة الواضحة، يميل الأميتربتيلين والإيميرامين للانتقاء على نحو معياري من TCAs مقابل SSRIs التـــي قورنت معها. يعد lofepramine ثانـــي أكثر دواء موصوف في المملكة المتحدة، وأحد أدوية TCAs التـــي تسبب تهدئة قليلة، ويمتلك بضع تأثيرات مُضادة للمُسكارين ويعدُ مأموناً مثل SSRIs في جرعته المفرطة؛ وله تمثيل أقل في تحليل ميتا.

المركبات الحديثة Novel compounds

الفينلافاكسين Venlafaxine ينتج بعض التأثيرات غير المرغوبة التـــي تشبه SSRIs مع معدل وقوع أعلى للغثيان. يعد فرط ضغط الدم الثابت (الناتج عن حصار استرداد النورأدرينالين) مشكلة لدى نسبة مئوية صغيرة عند المرضى بالجرعة العالية؛ يجب رصد ضغط الدم عندما يؤخذ أكثرمن 200 ميلي غرام يومياً.

النيفازودون Nefazodone ينقص التأثيرات المُضادة للمُسكارين ولكن قد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي والانـــزعاج البطنـــي، ويبدو أنه يحسن جودة النوم ولا يتداخل مع الوظيفة الجنسية.

ميرتازابين Mirtazapine يمتلك منافع إضافية إذ قلّما يترافق مع خلل الوظيفة الجنسية وفي تحسين النوم على نحو مستقل عن المزاج، ولكن يشبه TCAs إذ قد يسبب تهدئة غير مرغوبة وكسباً للوزن.

ترازودون Trazodone يمتلك شبهاً بنيوياً مع TCAs ولكنه قد يفعل كمُناهض لمُستقبلة السيروتونين خلف المشبك postsynaptic، ولمُستقبلة ألفا السابقة للمشبك. ويعد خياراً للمريض عندما يتطلب تهدئة ثقيلة. يتميز الترازودون أيضاً بقلّة التأثيرات المُضادة للمُسكارين وبأنه مأمون نسبياً في جرعته المفرطة. يجب تحذير الذكور من احتمال القُسَاح (بقاء الانعاظ priapism) (نعوظ قضيبـــي مؤلم) يعزى إلى حصار مُستقبلات ألفا-$_1$ الأدرينية.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

تتضمن التأثيرات الضائرة نقص ضغط الدم الوضعي (ولاسيما عند المسنين) والدوخة. وبدرجة أقل شيوعاً الصداع، والميوجية، واللامبالاة، والأرق، والتعب، والرنح، واضطرابات معدية معوية تتضمن جفاف الفم والإمساك، وخلل الوظيفة الجنسية (ولاسيما اللاإيغافية)، وتغيم الرؤية، وصعوبة التبول، والتعرق، والوذمة المحيطية، والارتعاش، والتململ وفرط الحرارة. وقد تزداد الشهية على نحو غير ملائم تسبب كسب الوزن.

التآثر INTERACTIONS

يقدّم استعمال مُضاد الاكتئاب نطاقاً لابدَّ من مراعاته للتآثر الضائر مع الأدوية الأخرى عبر آليات ديناميكية دوائية وحرائكية دوائية. لذا ينبغي الحذر والتحقق من المصادر النوعية للنتائج غير المرغوبة المحتملة عندما يضاف دواء جديد أو ينـــزع من قائمة الوصفة التـــي تحتوي مُضاداً للاكتئاب.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية TCAs and SSRIs

تآثرات الديناميكيا الدوائية Pharmacodynamic interactions. يسبب العديد من TCAs تهدئة لذا فالإعطاء المتزامن مع عوامل مهدئة أخرى مثل المسكنات الأفيونية، ومُضادات الهيستامين، وحالاّت القلق، والمنومات والكحول قد تؤدي إلى نعاس مفرط ونيمومة نهارية. قد تمتلك معظم TCAs تأثيرات قلبية غير مرغوبة ولاسيّما تطاول فترة QT. يمكن أن ينشأ اختطار مشابه لتطاول QT بالعديد من الأدوية القلبية الوعائية والتـــي تشمل الأميودارون، والديسوبيراميد، والبروكاينياميد، والبروبافينون، والكينيدين، والتيرفينادين، والعوامل النفسية التأثير أيضاً مثل البيموزيد pimozide والسيرتينادول sertinidole والثيوريدازين thioridazine. يعزز استعمالها بتوليفة مع TCAs المعروفة بتطويل QT من اختطار اضطراب النظم البطينـــي (راجع الفصل 24 من أجل المناقشة). يعتقد أن توليفة الثيوريدازين مع أي من TCAs ذات خطورة خاصة وممنوع استعمالها formally رسمياً. تؤيد TCAs تأثيرات الكاتيكولامينات ومُحاكيات الودي الأخرى ولكن لا تقلد ناهضات مستقبلية بيتا-$_2$ (β_2) المستعملة في الربو. بل إنَّ كميات صغيرة من الأدرينالين أو النورأدرينالين في المُنِجات الموضعية السيئة قد تسبب ارتفاعاً خطيراً في ضغط الدم.

قد يسبب كلٌ من TCAs وSSRIs سمية جهازية عصبية مركزية إذا وصفت مع أدوية دوبامينية مثل الاينتاكابون entacapone والسيليجلين selegiline (من أجل داء باركنسون). تزيد SSRIs من اختطار السمية (متلازمة السيروتونين) عندما تشرك مع أدوية أخرى التـــي تنظم نقل السيروتونين للأعلى مثل سوماتريبتان (مُضاد الشقيقة) الذي يناهض $5HT_1$ والسيبوترامين وهو الدواء المُضاد للسِمنة (راجع الفصل 35).

قد يخفّض ثلاثي الحلقات وSSRIs عتبة الاختلاج ويحدث صعوبة في التحكم في النوبة بالأدوية المُضادة للصرع، ويطيل زمن النوبة في المعالجة بالتخليج الكهربـــي -electroco

nvulsive، وتتعقد الحالة أكثر من خلال قدرة الكربامازيبين بتعجيل (تحريض) استقلاب مُضادات الاكتئاب وتثبيط استقلاب الكربامازيبين ببعض مُضادات الاكتئاب.

تآثرات الحرائك الدوائية Pharmacokinetic interactions يستقلب TCAs وSSRIs بوضوح بإنزيمات السيتوكروم P450 لذا فإن الإضافة أو التبديل أو الإيقاف لمضادات الاكتئاب في التدبير الدوائي لها عواقب هامة.

تلاحظ التآثرات المحتملة عبر إنزيمات السيتوكروم P450 CYP 2D6 وCYP3A4 من (الجدولين A2.19 وB2.19). إن توليف الأدوية التـــي لها الركائز substrates الإنزيمية نفسها يتيح الفرصة للتثبيط التنافسي لاستقلابها مع ارتفاع غير متوقع لتركيزها البلازمي. قد تسبب المثبطات الفعولة مثل فلوكسيتين وباروكسيتين (CYP 2D6) والفلوكسيتين والنيفازودون (CYP 3A4) والفلوفوكسامين (CYP 1A2)، على نحو شبيه، تأثيرات ضائرة بإنقاصها التعطل الاستقلابـــي للأدوية المشاركة الموصوفة التـــي تستعمل بجرعات معيارية. كثيراً ما توصف مُضادات الاكتئاب مع مُضادات الذُهان في الذُهان الاكتئابـــي. قد تمتلك بعض التوليفات نتائج ضائرة غير متوقعة ما لم تضبط الجرعة، مثلاً، paroxetine + thioridazine (CYP2D6)، و fluvoxamine + sertindole (CYP 1A2) (CYP 3AL) ولكن يبدو أن التوليفات الأخرى fluoxctinc + olanzapine أقل أهمية مثل fluoxetine + quetiapine (CYP 3A4). يكتنف التآثر أهمية مخصوصة عندما يستعمل زولكوبينتوكزول zuclopenthixol أسيتات لتهدئة المرضى الذُهانيين بسرعة الذين يتلقون كذلك الفلوكسيتين أو الباروكسيتين ومُضاد ذُهانـــي فموي. إن تثبيط استقلاب زولكوبينتوكزول zulcopenthioxol (CYP 2D6) بالفلوكسيتين أو الباروكسيتين وتفاقمه من خلال تنافسه مع مُضاد آخر للذُهان على ركيزة CYP 2D6 قد يحرِض على تهدئة مفرطة خطيرة وخموداً تنفسياً.

يعد الصرع علَة شائعة ومرضاً مشاركاً co-morbid عند المصابين بعلَة نفسية مع عجز في التعلم. إن ضرورة مشاركة الكربامازيبين المُضاد للصرع والمُحرِض للإنزيم CYP 3A4 مع SSRI المُضاد للاكتئاب الذي يثبط CYP 3A4 تستدعي عناية خاصة لزيادة جرعات الدواء المدعومة بمراقبة التركيز البلازمي للكربامازيبين.

يعد الاكتئاب وفرط ضغط الدم حالتان شائعتان وقد تكون مشاركتهما المرضية حتمية، ويتشارك اضطراب الهلع وبائياً مع فرط ضغط الدم. لذلك فإن الوصف المتشارك لمُضاد الاكتئاب المثبط الإنزيمي مع مُحصِر لمُسقبلة بيتا β (ميتوبرولول، CYP 2D6) أو مُناهِض للكالسيوم (ديلتيازيم، أملوديبين، CYP 3A4) قد يبالغ من التأثير الخافض لضغط الدم.

إنّ تثبيط الإنزيم P450 بوساطة SSRIs قد يزيد من تأثيرات الكحول والترامادول والميثادون والتيرفينادين (خطر اضطراب نظم القلب) والمُبَنِّجات من مجموعة كايين caine والثيوفيلين.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين
Monoamine oxidase inhibitors (MAOs)

تفاعلات فرط ضغط الدم Hypertensive reactions.
قد يسبب العديد من المواد المُحاكِية للودي تفاعلات فرط ضغط الدم الخطيرة جداً إذا أخذها المرضى الذين يستعملون مثبطات MAO. يتعرض المرضى الذين يأخذون MAOIs لسرعة التأثر لسببين، الأول: إن MAOIs تسبب ازدياداً في مخزون الكاتيكولامينات في النهايات العصبية النورأدرينية والدوبامينية، وثمة تأييد لمُحاكيات الودي التـــي تفعل مباشرة بإطلاق النورأدرينالين المختزن، الثانـــي: يحرم المرضى الذين يأخذون MAOIs من إنزيم MAO الموجود بكميات كبيرة في جدار الأمعاء والكبد. لذا فإن الإعطاء الفموي لمُحاكيات الودي التـــي سوف تتعطل على نحو طبيعي بهذا الإنزيم يمكن أن تمتص بكميات أكبر بكثير. لاحظ بأنه لا يتوقع تأييد وصف الأدرينالين والنورأدرينالين والايزوبريمالين لأن هذه المواد تتخرب بدرجة رئيسية بالكاتيكول – O – ناقلة ميثيل (comt) في الدم والكبد.

أعراض نوب فرط ضغط الدم ومعالجتها Symptoms and treatment of hypertensive crisis تتضمّن الأعراض

الصداع الوخيم المفاجئ النابض مع الخفقان البطيء، والبيغ، والاضطراب الإبصاري، والغثيان، والقيء، وفرط ضغط الدم الوخيم. إذا حدث الصداع دون فرط ضغط الدم فقد يكون ناجماً عن إطلاق الهيستامين. ينجم فرط ضغط الدم عن تضيق الأوعية التالي لتفعيل مُستقبلات ألفا الأدرينية وازدياد نتاج القلب التالي لتفعيل مُستقبلات بيتا الأدرينية. تتشابه الآلية مع فرط ضغط الدم الانتيابي episodic عند المصاب بورم القواتم phaechromocytoma. إنّ المعالجة المُرشدة والفعّالة هي استعمال مُحصر مُستقبلة ألفا الأدرينية (فينتولامين phento-lamine 5 ميلي غرام وريدياً) وقد يضاف لاحقاً مُحصِر بيتا في حال تسرع القلب المفرط.

تثقيف المريض Patient education. لابدَّ من تحذير المريض الذي يأخذ MAOIs بأن لا يستعمل أدوية متاحة بدون وصفة otc (over-the-counter) كما في العديد من العلاجات البسيطة التـي تباع مباشرة للعموم مثل مزيلات الاحتقان الأنفي، ومضادات السعال والزكام، التـي تحتوي مُحاكيات الودي (إيفيدرين، فينيل بروبا نولامين). يجب أن يعطى المرضى تعليمات حول نظامهم الغذائي وأن يدركوا احتياجهم لاجتناب العديد من الأطعمة التـي تحوي كميات كبيرة من مُحاكيات الودي، وأشيعها التيرامين tyramine الذي يفعل بإطلاق النورأدرينالين من مخازنه النسيجية. ومثال ذلك تدُّرك بروتين الكازين casein، بوساطة الجراثيم المقيحة في الجبنة الناضجة جيداً الذي قد ينتج التيرامين من الحمض الأمينـي التيروزين، ولذا يستعمل مصطلح تفاعل الجبن cheese reaction لوصف تحريض نوب فرط ضغط الدم بالإعطاء الفموي لمُحاكيات الودي (sympathomimetics). إنّ الأطعمة الفاسدة stale خطيرة لأن الطعام يخضع لانحلال ذاتـي أو للتفكك المِكروبـي خلال التحضير أو الخزن وقد يحتوي أمينات رافعة للضغط pressor amines ناجمة عن الأحماض الأمينية.

يقدّم الموكلوبيميد moclobemide ميزات مزدوجة من انتقائية تثبيط MAO-A حيث يجب اجتناب تفاعل "الجبن" نظرياً وذلك باستبقاء (حفظ) MAO المعوية، وهي MAO-B بدرجة رئيسية، ولكونه مثبط عكوسي تنافسي. بينما تعطل المثبطات غير العكوسة إنزيم MAO ولذلك تستمر في تسببها لتأثر خطير خلال 2 – 5 أسابيع بعد الامتناع حتـى تتخلق إنزيمات أخرى أكثر، إنّ تثبيط MAO العكوس غير تام فيما عدا التراكيز البلازمية الذروية. إنّ التثبيط التنافسي يتيح للتيرامين إزاحة المثبط من مقره الفعّال على إنزيم MAO. لذا تعدُّ تقييدات النظام الغذائي أقل عند المرضى الذين يستعملون moclobemide ولكن ذكرت بعض التقارير تفاعلات حول فرط ضغط الدم.

الأغذية التـي قد تسبب نوب فرط الضغط
تنتج الأطعمة التالية تأثيرات خطيرة رافعة للضغط وهي: • الجبن، خاصة الناضج جيداً. • الخمر الأحمر (ولاسيما Chianti) وبعض الخمر الأبيض وبعض الجعة (البيرة Beer) عادة ما يكون محتواها قليل من التيرامين. • خلاصة الخميرة. • بعض مخللات هيرنيغ (pickled herrings). • قرون الفول العريضة (التـي تحتوي الدوبا، طليعة الأدرينالين). • الفول السودانـي الفائق النضج • لحم الطرائد Game • الطعام الفاسد • الفول الخام المختمر بما فيها صلصة الصويا • السجق المختمرة (مثل Salami)، معجون القريدس (جمبري). • المنكهات والملونات النباتية البروتينية. هذه القائمة غير تامة وأي طعام متفكك جزئياً قد يسبب تفاعلاً ويبدو أن الحليب واللبن مأمونان.

التآثرات مع الأدوية الأخرى Interactions with other drugs. ثمّة غموض في العديد من التآثرات التالية، وقد ينجم بعضها عن تثبيط إنزيمات الاستقلاب الدوائية فيما عدا MAO حيث لا تعد MAOIs انتقائية تماماً في أفعالها. تدوم تأثيراتها لأسابيع بعد إيقاف MAOIs. قد تكون التفاعلات خطيرة جداً أو مميتة.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants: تمتلك التوليفة مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات احتمالاً لتأريث نوب فرط ضغط الدم التـي تترافق بمضاعفة فرط المنعكسات،

والصمل وفرط السخونة. قد تحرض توليفات SSRI-MAOI متلازمة السيروتونين المُهددة للحياة. تطبق قواعد (صارمة strict) بخصوص فترات الغسل washout عند تبديل MAOIs مع الأدوية الأخرى (راجع تبديل مُضادات الاكتئاب فيما سبق). نادراً ما توصف MAOIs مع باقي مُضادات الاكتئاب ولأن العديد من التوليفات خطيرة جداً، فإن مثل هذه الممارسة يجب أن يحتفظ بها للاختصاصيين فقط وأن تكون الملاذ الأخير.

المخدرات المسكّنة Narcotic analgesics: قد ينتج عن الإعطاء المتزامن مع البيتيدين الخمود التنفسي، والتململ وحتـــى الغيبوبة، ونقص ضغط الدم أو فرطه (قد ينجم عن تثبيطه بنـــزع المثيلة demethylation الكبدية). يحدث التآثر مع الأفيونيات الأخرى ولكن بدرجة خفيفة. تتضمن الأدوية التـــي تتآثر بدرجة صغرى مع مثبطات MAO مُضادات الصرع (تخفض عتبة الاختلاج). والأدوية الدوبامينية (مثل selegeline [مثبط MAO B]). قد يسبب خلل الحركة، أما الأدوية الخافضة لضغط الدم والمُضادة للسكري: (ميتفورمين وسلفونيل يورياز، فلها تأثير مؤيد). يجب اجتناب مشاركة أمفيبوتانون amfebutanone/بوبروبين bupropion (التـــي تستعمل لتوقيف التدخين)، وسيبوترامين sibutramine (إنقاص الوزن) وناهضات $5HT_1$ (الشقيقة). عند استعمال العديد من الأدوية أثناء الجراحة وما حولها، فمن الأفضل سحب مثبطات MAOI قبل أسبوعين إذا كان ذلك ممكناً عملياً.

الجرعة المفرطة Overdose من مثبطات MAOI تسبب هوساً خفيفاً، وغيبوبةً ونقصاً أو فرطاً في ضغط الدم. تستعمل التدابير العامة الملائمة بإعطاء الحد الأدنـــى للأدوية: أي الكلوربرومازين من أجل التململ والاستثارة؛ والفينيتولامين من أجل فرط ضغط الدم، ولا تعطى الأدوية الرافعة للتوتر الوعائي في نقص ضغط الدم، بسبب احتطار فرط ضغط الدم، (استعمل الوضعة والبلازما الممددة للحجم).

عشبة القديس جون ST JOHN'S WORT

يُدرك العديد من المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف إلى المعتدل المنافع المحتملة للعلاج بعشبة القديس جون *(Hypericum perforatum)*. لم تُحدد بعد العناصر الفعّالة في خلاصة hypericum وكذلك طرز فعلها غير واضح، مع أنه قد افتُرض العديد من الآليات المعروفة بوجود مُضادات الاكتئاب ولكن ذلك غير مضمون (تثبيط استرداد أحادي الأمين وإنزيم أوكسيد أحادي الأمين بالإضافة إلى تنبيه مُستقبلات حمض الغاما أمينوبوتيريك GABA). لقد أنجزت العديد من البحوث الأصلية في ألمانيا حول نجاعة عشبة القديس جون حيث قد وطد استعمالها جيداً. لقد أظهرت العديد من المقارنات مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات معدلات مكافئة من الاستجابة ولكن يجب أن تفسر هذه الدراسات بحذر لأن العديد من التجارب فشلت في استعمال تصنيف معياري لأعراض الاكتئاب. يميل المرضى لتلقي معالجة بالأدوية الثلاثية الحلقات بجرعة أدنـــى من الجرعة العلاجية، وأحياناً يتلقون hypericum بجرعات أعلى من الجرعة المُحبَذة الأعظمية من المستحضرات المتوافرة تجارياً. اكتشفت تجربة كبيرة متعددة المراكز بيِّنة محدودة لمنفعة عشبة القديس جون بالمقارنة مع الغُفل placebo في الاكتئاب الرئيسي الهام[1].

ثمّة نسبة معينة قليلة من المرضى الذين على الرغم من هذه التحفظات، وبعد أنَ عُرضت جميع الحقائق المتوافرة، عبروا عن رغبتهم القوية بتناول عشبة القديس جون، ربما لأنهم يفضلون مركبات مشتقة عشبية أكثر من الطب الاعتيادي conventional medicine. يستحسن عند المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف، وبوجود البينة، الموافقة على رغبتهم بدلاً من تخريب اعتقادهم العلاجي واحتطار وصف مُضاد اكتئاب معياري سوف لن يؤخذ من قبلهم.

يعد استعمال عشبة القديس جون مُعقداً بسبب نقص تقييس standardisation المُكونات. يجب أن يُدرك هؤلاء الذين يرغبون بأخذ هذه العشبة بأنها ربما تسبب دوخة وتهدئة واضطراباً معدياً ومعوياً وتخليطاً. تُحرض أيضاً إنزيمات P450

[1] Shelton R C et al 2000 Effectivness of St. John's Wort in major depression. A randomized control trial. Journal of the American Medical Association 285: 1978 – 1986.

(CYP 3A4, CYP 1A2) بدرجة هامة ونتيجة لذلك ينقص التركيز البلازمي والنجاعة العلاجية للوارفارين، وموانع الحمل الفموية، وبعض مُضادات الاختلاج، ومُضادات الذُهان، ومثبطات HIV بروتياز/إنزيم المنتسخة العكسية. قد يسبب الاستعمال المتزامن للتريبتوفان مع عشبة القديس جون تأثيرات سيروتونينية المفعول تتضمّن الغثيان والهياج.

المعالجة بالتخليج الكهربــي

ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

تكتنف المعالجة بالتخليج الكهربـــي إمرار شحنات كهربية صغيرة عبر الدماغ بتطبيق مساري كهربية electrodes على المناظر الجبهية الصدغية من الفروة بهدف تحريض نوبة توترية – رمعية tonic –clonic. إن الاشارة إليها هنا يدل على مكانتها الأساسية في العلاج. تتطلب المعالجة بالتخليج الكهربـــي ECT من المريض الخضوع إلى التخدير العام. مما يحمل اختطارات صغيرة مكافئة لتلك المترابطة مع التخدير العام في العمليات الجراحية الصغرى. قد تسبب عيوباً deficits في الذاكرة ويكون ذلك عابراً. ولذا ومن أجل السهولة النسبية لاستعمال الأدوية المُضادة للاكتئاب، تُدَخر المعالجة بالتخليج الكهربـــي للعِلَة النفسية عندما تكون المعالجات الدوائية غير ناجحة أو عندما تكون فرصة التحسن في المعالجة بالتخليج الكهربـــي مميزة. قد يظهر ذلك عند المصابين بحالة نفسية خطيرة. على سبيل المثال المريض المكتئب بشدة والذي توقف عن الأكل والشرب. يعد التخليج الكهربـــي المعاصر مأموناً وبديلاً فعّالاً عن المعالجة الفارماكولوجية ويبقى الخيار الأولي في الظروف السريرية عندما تكون الاستجابة السريعة مرغوبة، وتكون منقذة للحياة.

الأدوية المُضادة للذُهان Antipsychotics

التصنيف CLASSIFICATION

اختُبرت بالأصل كأدوية مُضادة للهيستامين ثم اقترحت كمضادات للديدان، ظهر *الكلوربرومازين chlorpromazine* كمعالجة فعّالة من أجل العِلَة الذُهانية في الخمسينيات 1950s. اصطلح على الأدوية الشبيهة بالكلوربرومازين أصلاً بمُضادات الذُهان neuroleptics أو المهدئات الرئيسية major tranquillisers، ولكن تم تبنـــي التســـمية antipsychotics حيث ورد منها أكثر من عشرين مركباً إلى السوق خلال السنوات الثلاثين التالية. تصنف حسب البنية الكيميائية (مثل فينوثيازينات phenol-thiazines، بوتيروفينون butyrophenones). تقسم المركبات ضمن مجموعة الفينوثيازينات الكبيرة إلى ثلاثة أنماط على أساس السلسلة الجانبية إذ تميل هذه السلسلة الجانبية للتنبؤ بشواكل profiles التأثير الضائر (الجدول 3.19).

إن استمرار البحث عن النجاعة الكبيرة والتحمل الأفضل قاد الباحثين والأطباء السريرين إلى إعادة استقصاء *كلوزابين clozapine*، وهو دواء مرخص أصلاً في الستينيات، ولكن سحب فيما بعد بسبب تأثيراته الدموية الخطيرة. ظهر الكلوزابين ليعرض فعالية عظمى في معالجة الفُصام schizophernia المقاوم، ويمتلك نجاعة ضد الأعراض النفسية السلبية بالإضافة للإيجابية (راجع الجدول 4.19). وقد كان أقل احتمالاً في تسببه للأعراض الحركية خارج الهرمية. جُدِّد ترخيصه في أوائل التسعينيات مع متطلبات صارمة (محددة strick) لمعايرة الجرعة والرصد الدموي. لقد تنبه الباحثون إلى تجدد الاهتمام بالكلوزابين ونجاعته غير المعتادة وتحمله لأجل اختبار الأدوية المُضادة للذُهان اللانموذجية.

إن التمييز الأهم للتصنيف المعاصر للأدوية المُضادة للذُهان هو بين العوامل الكلاسيكية (النموذجية) مثل الكلوربرومازين، والهالوبيريدول، والزوكلوبينيكسول zuclopenthixol، ومُضادات الذُهان اللانموذجية التـــي تتضمن الكلوزابين clozapine، والآن الريزبيريدون، والأولازابين، والكويتيابين. تعدُ العوامل الأخيرة لانموذجية *atypical* في طرز فعلها وتأثيرها على حيوانات التجربة (نقص الأعراض الحركية خارج الهرمية عند الجرذان) وشواكل التأثير الضائر. إن تصنيف العوامل اللانموذجية حسب بنيتها الكيميائية ذو قيمة محدودة سريرياً لأنها متغايرة المنشأ جداً. قد يظهر تصنيفها بحسب شواكل ارتباطها بالمُستقبلة مع نمو البينة على الأهمية السريرية لأفعالها على الجُمل الناقلة transmitter systems.

دواعي الاستعمال INDICATIONS

تستعمل الأدوية المُضادة للذُهان للترقية والعلاج الحاد للعِلَل الذُهانية التي تشمل *الفُصام* *schizophrenia* *والذُهان المرتبط مع الاكتئاب والهوس*. تمتلك دوراً هاماً أيضاً كبديل أو مساعد للبنزوديازيبينات في تدبير المصاب باضطراب حاد من أجل التهدئة. استعملت مُضادات الذُهان لمدة قصير في القلق الوخيم ولكن تعطى الآن كملاذ أخير. تمتلك بعض مُضادات الذُهان تأثيراً مُضاداً للاكتئاب يميز قدرها في معالجة الذُهان المترابط مع الاكتئاب ولكن يصعب تبرير استعمالها كمُضادات للاكتئاب إذ تتوافر الآن العديد من الخيارات الدوائية لمعالجة الاكتئاب. تبين فائدة مُضادات الذُهان أيضاً في اضطراب العرة Tic ومتلازمة توريت Tourette ومن أجل السلوك الناكس لإيذاء النفس self-harming.

إن عتبة طلب الاختصاصيين في البدء بمُضادات الذُهان أقل من البدء بالأدوية المُضادة للاكتئاب. يعكس هذا تعقيد تشخيص العلَة الذُهانية، وإزمانها chronicity، ازدياد احتمال عسرة المطاوعة بدون الدعم الملائم والسمية المحتملة للعوامل المُضادة للذُهان.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

شُرحت التأثيرات النافعة تاريخياً للعوامل المُضادة للذُهان الكلاسيكية بفعلها على سُبل الدماغ إذ يكون *الدوبامين* *dopamine* الناقل العصبي. تتضمّن السُبل الدوبامينية السبيل الأحدوبي القمعي tuberoinfunibular pathway (إطلاق معتدل للبرولاكتين من الوطاء)، والسبيل السوداني المخططي nigrostriatal pathway (يكتنف التحكم بالحركة وعوزها في داء باركنسون) والسبيل الحوفي المتوسط mesolimbic pathway، الذي يحصل من باحة السقيفة البطنية ventrotegmental area عبر نواة accumbens إلى القشرة أمام الجبهية prefrontal cortex (الشكل 3.19) (وتكون مفرطة النشاط في العلَة الذُهانية وفقاً لنظرية الدوبامين في الفُصام). استغرقت خمسة أنماط من مستقبلة الدوبامين. يزيد تفعيل مُستقبلة D_1 وD_5 من تراكيز أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي cyclic

الجدول 3.19: الأدوية المُضادة للذُهان.

مضادات الذُهان اللانموذجية Atypical antipsychotics*	مُضادات الذُهان الكلاسيكية Classical antipsychotics	
كلوزابين Clozapine	*فينوثيازينات Phenothiazines*	
أولنازابين Olanzapine	النمط Type I	كلوربرومازين Chlorpromazine
كويتيابين Quetiapine		برومازين Promazine
ريزبيريدون Risperidone	النمط Type II	ثيوريدازين Thioridazine†¶
زيبراسيدون Ziprasidone		بيرسيازين Pericyazine
أميسولبريد Amisulpride**	النمط Type III	تريفلوبيرازين Trifluoperazine
زوتيبين Sotepine		بروكلوربيرازين Prochlorperazine
سيرتيندول Sertindole***		فلوفينازين Fluphenazine
	بوتيروفينون Butyrophenones	هالوبيريدول Haloperidol
		بينبيريدول Benperidol
	بدائل بنـزاميد Substitute Benzamide	سلبيريد Sulpiride**¶
	ثيوزانثين Thioxanthines	فلوبينتكسول Flupentixol
		زوكلوبنثيكول Zuclopenthixol
	أخرى Others	بيموزيد Pimozide
		لوكسابين Loxapine

* لا يوجد نظام تصنيف مميز لمُضادات الذُهان اللانموذجية. طبقت المصطلحات المبنية (الموسسة) على شواكل profiles الارتباط مع المُستقبلة على مجموعات دوائية معينة، مثلاً "لانموذجية واسعة الطيف" للكلوزابين، والأولنازابين والكويتيابين، بينما وصف الريزبيريدون وزيبراسيدون كمُناهضات سيروتونين – دوبامين ذات ألفة عالية.

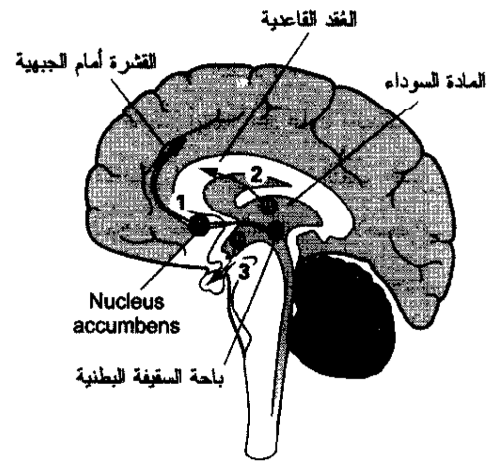
** أميسولبريد وسَلبيريد ذات علاقة بينوية.

*** يتوافر سيرتيندول فقط على أساس تسمية المريض.

† قُيِّد استطباب ترخيص ثيوريدازين في عام 2000 بعد ظهور بينة على سميته القلبية الوعائية.

¶ تعدُّ بعض التصنيفات الثيوريدازين والسَلبيريد من مُضادات الاكتئاب اللانموذجية نتيجة نزعتهما المنخفضة للتسبب في التأثيرات الضائرة خارج الهرمية.

AMP بينما يمتلك تفعيل نمطيات D_4, D_3 ,D_2 تأثيراً مُناهضاً. تتشارك جميع العوامل المُضادة للذُهان الكلاسيكية بقدرتها الكبيرة على إحصار مُستقبلات D_2، ونسبت تأثيراتها في تحسين الذُهان إلى منع تفعيل هذه المُستقبلات. لذا يفترض أن تكون النقيصة الرئيسية في الفُصام هي ازدياد نشاط الدوبامين، الذي قدَّم ارتفاعاً في عدد مُستقبلات D_2 الدوبامينية، أو فرط حساسية المُستقبلة أو زيادة توافر الدوبامين من أجل تفعيل مُستقبلة D_2 من الإنتاج المفرط أو نقص التحريب عبر العوز الإنزيمي.



الشكل 3.19: مقطع سهمي للدماغ يوضح السُبل الدوبامينية.
1. السبيل الحوفي المتوسط (مفرط النشاط في العلَة الذُهانية وفقاً لفرضية الدوبامين في الفُصام). VTA = باحة السقيفة البطنية.
2. السبيل السوداوي المخططي (يكتنف ضبط الحركة، غير فعال في داء باركنسون ويتشارك مع أعراض حركية خارج السبيل الهرمي).
3. السبيل الأحدوبـي القمعي (تثبط إطلاق البرولاكتين من الوطاء).

يعد الواقع أكثر تعقيداً إذ إنَّ شاكلة profile المُستقبلة الترابطية للكلوزابين والعوامل المُضادة للذُهان اللانموذجية الجديدة تقترح بأنه ليس من الأساسي حِصار مُستقبلة D_2 من أجل التأثير المُضاد للذُهان. تفعل الأدوية اللانموذجية على العديد من المُستقبلات وتحور العديد من تفاعلات الجُمل الناقلة. يعد الكلوزابين فعّالاً كمُضاد للذُهان، إذ يمتلك ألفة قليلة للمُستقبلة D_2 مقارنة مع الأدوية الكلاسيكية ولكنه يرتبط بشدة مع النميطات subtypes الأخرى للدوبامين مثل D_4, D_3, D_1، ويحصر مُستقبلات الأسيتيل كولين المُسكارينية، كما تفعل العوامل الكلاسيكية (مثل الثيوريدازين)، قد تنقص هذه الخاصة من المعاناة من تأثيرات السبيل خارج الهرمي. يرتبط الكلوزابين بسهولة كمُناهِض مع مُستقبلات ألفا-2 الأدرينية أكثر من الأدوية الكلاسيكية ويحصر أيضاً مُستقبلات السيروتونين والهيستامين ($5HT_2$ وغيرها).

تختلف الأدوية النفسانية التأثير الجديدة كثيراً في شواكل profiles ارتباطها مع المستقبلة. يشابه الأولنـزابين والكويتيلين شاكلة الكلوزابين في تأثيراتهما العلاجية ويظهر أنهما يشتقان من فعلهما مع مُستقبلات وجمل ناقلة مختلفة. تقوم جميع الأدوية اللانموذجية (عدا أميسَلبيريد) بمُناهضة لمُستقبلات $5HT_2$ أكبر من مُستقبلات D_2 مقارنة مع العوامل الكلاسيكية. يظهر أن الأدوية اللانموذجية التـي تناهض مُستقبلات D2 الدوبامينية تمتلك ألفة عالية للمستقبلات في الجهاز الحوفي المتوسط mesolimbic system (مسببة تأثيراً مُضاداً للذُهان) بدلاً من الجهاز السوداوي المخططي (يترابط مع تأثيرات حركية غير مرغوبة). على نحو متباين مع مُضادات الذُهان الكلاسيكية، يشارك الريزبيريدون risperidone الكلوزابين مقدرته على مُناهضة المُستقبلة ألفا-2 الأدرينية، قد تقدم هذه الخاصة في معالجة الفُصام وقد تشاهد على أنها باحة اهتمام لتطوير أدوية جديدة.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تتشابه مُضادات الذُهان مع مُضادات الاكتئاب، فهي تمتص وتتوزع جيداً بعد الإعطاء الفموي. أما في الحالات التـي تتطلب تفريجاً سريعاً جداً للأعراض أو السلوك المضطرب فيمكن إنجاز قبط أسرع في البلازما عبر طريق الحقن العضلي. وبالمشاركة مع مُضادات الاكتئاب، فإن مُضادات الذُهان تستقلب بدرجة رئيسية بنظائر الإنزيم السيتوكروم P450 في الكبد مثل CYP 2D6 (risperidone, zuclopenthixol) (الجدول a2.19)، CYP 3A4 (sertindole) الجدول b2.19)، وcyp 1A2 (clozapine, olanzapine). يعد استقلاب بعض المركبات معقداً (مثل الكلوربرومازين،

هالوبيريدول) إذ يكتنف أكثر من سبيل رئيسي واحد، يستعمل إنزيمات متعددة من P450 ويؤديّ لإنتاج العديد من المستقلبات العاطلة. قد تزداد المستويات البلازمية لمُضاد الذُهان أو تتناقص بالوصف المشترك مع أدوية قد تكون مُثبطات أو مُحرضات أو ركائز لنظير الإنزيم isozyme نفسه. يعد أميسَلبيريد Amisulpride استثناءً عن القاعدة العامة حيث يطرح من الكليتين دون استقلاب كبدي.

تتضمن الأمثلة عن الأعمار النصفية لمُضادات الذُهان ما يلي: كويتيابين 7 ساعات، كلوزابين 12 ساعة، هالوبيريدول 18 ساعة، وأولانزيبين 33 ساعة. تتوافر حقن عضلية مُدَخرية depot إذ يطلق الدواء على مدى 2 – 4 أسابيع.

النجاعة EFFICACY

تُحدد الأعراض في الفُصام على أنها إيجابية وسلبية (الجدول 4.19). بينما يجب أن يقدم الدواء المُضاد للذُهان معالجة كافية للأعراض الإيجابية التـــي تتضمن الهلاوس والهذيانات. غالباً ما يترك المرضى دون بُرْءٍ unresolved من الأعراض السلبية في أقل من 60% من الحالات مثل اللامبالاة apathy وتسطح الوجدان alogia. توحي البينة بأن الكلوزابين والأدوية اللانموذجية الجديدة تمتلك ميزة هامة عن الأدوية الكلاسيكية ضد الأعراض السلبية. يمتلك الكلوزابين ميزة أخرى عن باقي مُضادات الذُهان سواء الكلاسيكية أم اللانموذجية، بأنه قد يكون فعّالاً عندما تفشل مُضادات الذُهان الأخرى المُعطاة بالجرعة الكافية أو عندما تكون غير محتملة.

غالباً ما يستمر الفُصام بمَساق مزمن من النُكس والهدأة. ينجح أقل من ربع المرضى الذين يعانون من نوب ذُهانية ويشخصون على أنهم مصابون بالفُصام في اجتناب نوب أخرى. على الرغم من ذلك فإن أخذ مُضادات الذُهان الوقائية تنقص على نحو هام من احتمال النكس.

طَرز الاستعمال MODE OF USE

لما كانت فاعلية العوامل المُضادة للذُهان (علاقة النجاعة العلاجية مع الوزن) تختلف بوضوح بين المركبات، فمن المفيد التفكير بالجرعة الفعّالة المُضادة للذُهان للعوامل الكلاسيكية بدلالة *مكافئات الكلوربرومازين* (راجع الجدول 19 – 5). مثلاً، يمتلك الهالوبيريدول فاعلية عالية نسبية إذ إنّ 2 – 3 ميلي غرام منه تكافئ 100 ميلي غرام من الكلوربرومازين، بينما يتطلب 200 ميلي غرام من السَلبيريد sulpiride (المنخفض الفاعلية) ليعطي التأثير المُضاد للذُهان.

يجب أن يبدأ "المرضى السذّج neuroleptic naive" تجاه المعالجة المُضادة للذُهان (هؤلاء الذين لم يأخذوا سابقاً أي عامل مُضاد للذُهان مطلقاً) بالجرعة الأدنـــى المتاحة، مثلاً 0.5 ميلي غرام يومياً من الهالوبيريدول أو 25 ميلي غرام يومياً من الكلوربرومازين، وكما في حالة المريض الذي يمتلك استعداداً خاصاً للتأثيرات الضائرة ولاسيما الأعراض الحركية خارج الهرمية. تُحبّذُ أيضاً الجرعات البدئية المحافظة عند المسنين وعند المرضى المصابين بعجز التعلم الذين قد يتطلبوا أدوية مُضادة للذُهان لمعالجة الذُهان أو الاضطراب السلوكي الوخيم. يمكن أن تعاير الجرعة على فترات حتـــى الحصول على التأثير المرغوب في معالجة الأعراض الذُهانية، أو تهدئة السلوك المضطرب أو الحصول على تهدئة فعّالة. تعتمد الفترات على السياق، وعلى الوضع الملحّ والاستعمال المسبق لمُضادات الذُهان التـــي تُعدُ عوامل تُعجل من المُعايرة المُتصاعدة (العلوية). إنّ القضية الهامة هي أنّ الذُهان الذي يُترك دون علاج لفترة طويلة تكون نتائجه أقل تشجيعاً، لذا يجب أن تُحرَض المعالجة الدوائية حالما تسمح فترة التقييم الكافية بتوطيد تشخيص مرحلي.

يُرخَص لكل عامل مُضاد للذُهان بجرعة عظمى، مثلاً حتـــى 1000 ميلي غرام من الكلوربرومازين/يومياً قد يُعطى بترخيص في المملكة المتحدة. يتطلب وصف الجرعة العظمى المرخصة موافقة الاختصاصي. فيجب عند مشاركة إعطاء اثنين من مُضادات الذُهان، أن لا تزيد الجرعة العظمى المرخصة لبعض المُضادات عن 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوربرمازين/ يومياً يستثنـــى ذلك عندما تكون تحت إشراف اختصاصي. تعد الجرعة العظمى المرخصة لبعض مُضادات الذُهان أقل من 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوربرومازين/ يومياً. فعلى سبيل المثال تُنقص الجرعة

العظمى المرخصة للثيوريدازين إلى 600 ميلي غرام /يومياً تبعاً للاهتمامات حول السمية القلبية الوعائية. لاحظ أنه يجب فحص البلازما ومخطط كهربية القلب عند الإدخال أو لدى زيادة جرعة الثيوريدازين ويجب مشاهدة مخطط كهربية القلب قبل وصف البيموزيد pimozide والسيرتيندول sertindole.

وصف Prescription مُضادات الذُهان اللانموذجية يتبع قواعد شبيهة مع قواعد الأدوية الكلاسيكية، إذ نبدأ بجرعات منخفضة عند المرضى السُذج بمُضادات الذُهان. على الرغم من وجود مجالٍ واسعٍ من الجرعات الفعَالة للعديد من العوامل الكلاسيكية (مثل الكلوربرومازين 25 – 1000 ميلي غرام/ يومياً)، فإن العوامل اللانموذجية تمتلك مجالات ضيقة (الجدول 5.19). إن مُضادات الذُهان الكلاسيكية مرخصة لتدبير السلوك المضطرب الحاد بالإضافة إلى الفُصام، بينما تعد العوامل اللانموذجية عموماً مرخصة فقط للاستطباب الأخير، على الرغم من أن الريزبيريدون risperidone يعد الأوسع. بين معظم العوامل اللانموذجية المستعملة في الفُصام، فإن من المعتاد معايرة الجرعة لفترة مختصرة بوساطة بروتوكول لتحديد الجرعة العلاجية الأدنى، مثلاً، ديزبيريدون 4 ميلي غرام/ يوم، كويتيامين 300 ميلي غرام/يوم. يستطب ازدياد الجرعة عندما لا تحصل استجابة بعد أسبوعين وقد نكررها حتى الوصول إلى الجرعة العظمى المرخصة.

الكلوزابين Clozapine قد يبتدأ به تحت إشراف اختصاصي وفقط عندما يفشل دواءان من مُضادات الذُهان الأخرى بسبب نقص النجاعة أو التأثيرات الضائرة. بالإضافة لذلك إن عَدّ الكريات البيضاء أمراً إلزامياً (اختطار ندرة المحببات) وكذلك فحص ضغط الدم (للتأثير المنقص لضغط الدم). يكون المرضى أكثر عرضة لندرة المحببات عند ابتداء المعالجة حيث تحدث 75% من الحالات في الأسابيع 18 الأولى. يجب متابعة جدول معايرة الجرعة بصرامة، يبدأ بالكلوزابين 12.5 ميلي غرام وتنتهي بعد أربعة أسابيع للجرعة العلاجية المستهدفة 450 ميلي غرام يومياً.

استراتيجيات الإعطاء البديل في الاستعمال الحاد للأدوية المُضادة للذُهان

Alternative administration strategies in acute use of antipsychotics

تتوافر بعض مُضادات الذُهان كحُقن داخل العضل عند المرضى غير الراغبين (الممتنعين) ابتلاع الأقراص (لأنها شائعة في الذُهان والاضطراب السلوكي الوخيم). إن الهالوبيريدول هو الأكثر استعمالاً عند المرضى الداخليين في الأجنحة. (لا يعطى الكلوربرومازين نتيجة إحداثه لنقص ضغط الدم وتشكل عقيدات جلدية). قد يعطى الأولانزيبين عضلياً في اضطراب السلوك الحاد في الفُصام. يقدم هذا الدواء أيضاً على

الجدول 4.19: أعراض الفُصام schizophrenia

الأعراض الإيجابية	الأعراض السلبية
هلاوس hallucinations، أشيعها السمعية (أصوات) من شخص ثالث، قد يكشف المرضى تهديداً. قد تعطي الأصوات أوامر، وتعد الهلاوس الإبصارية نادرة.	*يتظاهر تسطح الوجدان* بعدم تبدل تعابير الوجه مع نقص التواصل عبر التعبير، اتصال عيني عسير، نقص الاستجابة، بداء حركي نفسي.
ضُلالات dilusicns، أشيعها الاضطهادية، ظاهرة اللافعّالية، تشمل ضلالات أفكار أسطوانية عريضة، أفكار إقحامية، أفكار السحب، الدفعات أو الشعور.	خطل النطق alogia: غياب حرفي للكلمات يتظاهر سريرياً بنقص الكلام التلقائي (عدم الكلام).
السلوك العجيب ويشمل الهياج، وإزالة التثبيط الجنسي، سلوك التكرار. ارتداء الملابس الملفتة للنظر وغير الملائمة.	*انعدام التلذذ* Anhedonia (عدم القدرة على الحصول على اللذّة من أي نشاط). والانعزالية (ضيق الاهتمامات واختلال العلاقات).
تتظاهر اضطرابات الأفكار بالفشل في تنظيم الكلام حيث ينـزاح عن النقطة (الغاية) (تماسية)، ولا يصل أبداً إلى القصد (النقطة) (إطْناب)، ينتقل من موضوع إلى آخر على نحو غير منطقي (ترابط رخو، تفكير الفارس المتحرك)، يكسر فجأة ليتابع موضوعاً لا علاقة له (خروج عن الخط) (انحراف)، أو ينتقل من موضوع إلى آخر على أساس كلمات لها أصوات شبيهة (تلاحن).	*اللامبالاة Avolution* وتكتنف نقص الطاقة والدافع للعمل، نقص الدافع للمشاركة بأي نشاطات أو ابتداء أي سلوك مباشر المرمى، ونقص النظافة الشخصية. *مشكلات في الانتباه*، تكتنف عدم المقدرة على التركيز على أي قضية أو الانشغال الكامل عن التواصل.

الجدول 5.19: التواتر النسبـــي للتأثيرات الضائرة الانتقائية للأدوية المضادة للذُهان

الدواء	الجرعة المكافئة للكلوربرومازين (ميلي غرام) CPZ Equiv (Dose (mg)	الجرعة العظمى يومياً (ميلي غرام) Max dose (/day)	البنية	تأثيرات خارج هرمية	تأثيرات مضادة للفعل الكولي	فرط برولاكتين الدم	كسب الوزن	سمية قلبية	اختلال دموي	التهدئة
الكلاسيكي										
كلوربرومازين Chlorpromazine	100	1000	نمط 1 فينوثيازين	++	++	+++	++	+	+	+++
ثيوريدازين Thioridazine	50	300*	نمط 2 فينوثيازين	+	+++	+++	+++	+++	+	+++
تريفلوبيرازين Trifluoperazine	5	50	نمط 3 فينوثيازين	+++	+	+++	++	+	+	+
هالوبيريدول Hariperidol	3	30	بوتيروفينون*	+++	+	+++	++	+	+	+
سولبيريد Sulpiride	200	2400	بديل البنزاميد	+	+	+++	+	−	+	−
زوكلوبينيكسول Zoclopenthixol	25	150	ثيوكزانثين	++	++	+++	++	+	+	++
	الجرعات الدنيا الفعالة (باليوم) Min eff. Dose (/day)	الجرعة العظمى (اليومية) Max dose (/day)								
اللانموذجي										
كلوزابين** Clozapine	300 mg	900 mg	ديبنزوديازيبين	−	+++	−	+++	+	+++	+++
أولانزابين Olanzapine	10 – 5 mg	20 mg	ثينوبنزوديازيبين	−	++	+	+++	−	+	++
كيتيابين Quetiapine	300 mg	750 mg	ديبنزوثيازيبين	−	+	−	+	−	+	+++
ريسبيردون Risperdone	4 mg	16 mg	بنزيسوكسازيبين	+	+	++	+	−	+	+
آميسولبريد Amisulpride	¶ 800 mg	1200 mg	بديل البنزاميد	+	−	++	+	−	+	−

المفتاح الجرعة المكافئة للكلوربرومازين CPZ. يُعد هذا المفهوم ذا قيمة عند المقارنة بين فعالية مُضادات الذُهان الكلاسيكية. إن مجالات الجرعة ليست نوعية إذ إنها واسعة كثيراً وعادة تعاير الأدوية من الجرعات البدئية المنخفضة (مثل الكلوربرومازين 25 ميلي غرام أو مكافئها)، حتـــى يتم تحصيل التأثير الكافي المُضاد للذُهان أو الوصول إلى الجرعة العظمى. إن الجرعة المكافئة للكلوربرومازين ذات قيمة قليلة لمُضادات الذُهان اللانموذجية إذ حدِّدت الجرعات الدنيا الفعّالة (Min.eff.dose) والمجالات العلاجية الأضيق. يمكن أن تزداد الجرعة العظمى (Max. dose) تحت إشراف اختصاصي فقط.

* أنقصت الجرعة المُحبَّذة العظمى للثيوريدازين إلى 300 ميلي غرام/يومياً (أو 600 ميلي غرام/يوم في المستشفى، مع متابعة الاهتمام بتطاول QT واختطار اضطرابات النظم القلبية المميتة بالجرعات العالية.

** تعد جرعة الكلوزابين 50 ميلي غرام مكافئة لحوالي 100 ميلي غرام من الكلوربرومازين.

¶ تستطب الجرعات المنخفضة من الآميسولبريد (مثلاً 100 ميلي غرام) عند المرضى المصابين بأعراض الفُصام السلبية فقط.

شكل "velotab" حيث يذوب بالتماس مع اللسان مما يسمح للدواء بالامتصاص على الرغم من نقص التعاون عند المريض المضطرب.

الحقن (المَدخرية) المديدة المفعول

Long-acting (depot) injections

يتوفر *الهالوبيريدول والزولكوبيثيكسول والفلوفينازين والفلوبينتكسول والبيبوثيازين* كحقن عضلية مُدخرية للمعالجة الصائنة maintenance treatment عند المصابين بالفُصام والاضطرابات الذُهانية المزمنة الأخرى. تزود للمرضى الراغبين willing بأخذ الحقن المُدخرية، عادة من قبل ممرضة الرعاية النفسية على فترات 2 – 4 أسابيع. مما يستبعد الحاجة لأخذ الأقراص 2 – 3 مرات يومياً. تعد المطاوعة العسيرة للمداواة الفموية السبب الشائع للقبول في المستشفى بنكس الفُصام. يجب إعطاء جرعة أولية مختزلة من الدواء المُدخري مع مراجعة التأثيرات غير المرغوبة بعد 5 – 10 أيام.

التهدئة السريعة Rapid tranquillisation

ابتكرت بروتوكولات التهدئة السريعة للمرضى المضطربين لدرجة وخيمة والعنيفين أو مع احتمال العنف والذين لا يستجيبون للأساليب غير الفارماكولوجية. إن اختطارات إعطاء الأدوية النفسية التأثير (مثل اضطراب نظم القلب بالجرعة العالية لمضادات الذُهان) قد تتغلب على اختطار ترك المريض دون معالجة، والتـــي تتضمن الرضح الفيزيائي وفرط إجهاد الجهاز القلبـــي الوعائي.

يعد البنـــزوديازبين مثل *اللورازيبام* 1 – 2 ميلي غرام وريدياً (في وريد كبير) حيث يفشل الحقن العضلي (يخفف بحجم متساوٍ من الماء أو المحلول الملحي الفيزيولوجي) الخيار الأول إذا لم يعطَ المريض مُسبقاً دواء مُضاداً للذهان. إن المرضى الذين يتطلبون تهدئة سريعة كثيراً يأخذون مُضادات الذُهان من أجل العلّة الراسخة بالإضافة لذلك قد يستعمل مُضاد الذُهان إذا لم يتلقَّ المريض جرعة كافية، ما عدا ذلك يجب إعطاء البنـــزوديازبين. يفضل حالياً الهالوبيريدول 2 – 10 ميلي غرام حقناً عضلياً للتهدئة السريعة، ولكن قد تتطور بروتوكولات جديدة بتطوير مَضادات الذُهان اللانموذجية التـــي يمكن إعطاؤها عضلياً. عندما يعطى مُضاد الذُهان أو البنـــزوديازبين المهدئ على نحو إسعافي فيجب أن يراقب النبض وضغط الدم والحرارة والتنفس، وقياس التأكسج النبضي (الإشباع بالأكسجين) إذا فقد الوعي.

عندما يفشل الهالوبيريدول بجرعتين على الأقل حقناً عضلياً بإنتاج النتيجة المرغوبة، فإن البديل هو الزولكوبينثيكسول Zulcopenthixol أسيتات الذي يعطى حقناً عضلياً. ينتج هذا الدواء المهدئ بشدة تأثيراً مهدئاً خلال ساعتين ويدوم 2 – 3 أيام إذا استعملت الجرعة الملائمة. يجب عدم وصف زولكوبيثيكسول مطلقاً للمرضى السدّج تجاه الأدوية المُضادة للذُهان. يجب ملاحظة المرضى برعاية فائقة بعد إعطاء الدواء. قد يحتاج بعضهم جرعة ثانية خلال يوم أو يومين.

يقوم الأميلوباربيتون amylobarbitone والبارالدهيد paraldehyde بدورٍ في الحوادث الإسعافية عندما تكون خيارات مُضاد الذُهان والبنـــزوديازبين مستنفذة.

التأثيرات الضائرة (راجع الجدول 5.19)

ADVERSE EFFECTS

غالباً ما تُسبب العلَل الذُهانية الفعّالة عند المرضى الذين لديهم بصيرة عسيرة (ضعيفة) عن حالتهم، وعن التأثيرات الدوائية غير المرغوبة التـــي يمكن أن تساوم على المطاوعة الهشة المسبقة وتودي لاجتناب النكس.

مُضادات الذُهان الكلاسيكية Classical antipsychotics

قلّما ينجو أي مريض يأخذ العوامل المُضادة للذُهان الكلاسيكية من تأثيراتها الضائرة. لذا لابدَّ أن تناقش التأثيرات غير المرغوبة المحتملة مع المرضى وعلى نحو منتظم لمراجعة هذا المنظر من الرعاية.

الأعراض خارج الهرمية Extrapyramidal symptoms.

تعدُّ جميع مُضادات الذُهان الكلاسيكية قادرة على إنتاج هذه التأثيرات لأنها تفعل على إحصار مُستقبلات الدوبامين في السبيل السوداوي المخططي. تكون النتيجة أن 75% من المرضى يعانون من الأعراض خارج الهرمية التـــي تظهر بعد مدة قصيرة من البدء بالدواء أو بعد زيادة جرعته (تأثيرات

حادة)، وأحياناً بعد توطيد مستوى خاص للجرعة (تأثيرات متأخرة).

الأعراض خارج السبيل الهرمي الحادة Acute extra-pyramidal symptoms. يتظاهر *خلل التوتر Dystonias* بحركات شاذة في اللسان والوجه مع وضعيات ثابتة وتشنج، تتضمن الصعر torticollis وحركات عينية عجيبة (نوب شخوص البصر). تسبب الأعراض الباركسونية الثلاثي الكلاسيكي من بطئ الحركة والصمل والرعاش. يعتقد أن *الأعراض الباركنسونية* وخلل التوتر ينتجان من زيحان للمصلحة الكولينية بدلاً من الانتقال الدوباميني في السبيل السوداوي المخططي (راجع الفصل 20). تعيد العوامل المُضادة للفعل الكوليني مثل بروسيكليدين procyclidine أو أورفينادين orphenadine أو بنزتروبين benztropine التوازن لمصلحة الانتقال الدوباميني ولكنها مسؤولة عن تحريض التأثيرات المُضادة للمُسكارين (جفاف الفم، واحتباس البول، والإمساك، وتفاقم الزرق، والتخليط). ولكنها لا تَعرِض تفريجاً لخلل الحركة المتأخر الذي قد يصبح أسوأ، يجب أن تستعمل فقط كاستجابة لتبديد خلل التوتر أو الأعراض الباركنسونية بدلاً من التوقية. تعدُ البنزوديازيبات بديلاً بتأثيراتها العامة المثبطة. إن *الثيوريدازين* والفينوثيازينات من النمط الثاني أقل احتمالاً في تحريض التأثيرات خارج الهرمية ولا تحصر الانتقال الكوليني (ولكن قد يعاني المرضى من تأثيرات مُضادة للمُسكارين). لاحظ أن التخليط الناتج عن التأثيرات ذات الفعل الكوليني قد تحاكي أو تتسبب في مضاعفات اضطراب الأفكار الفُصامي.

تعذر الجلوس Akathisia يعد حالة من التململ الحركي والسيكولوجي، إذ يقوم المرضى بهز القدم دوماً foot tapping، وتلاحظ حركة الساقين المتكررة وعدم القدرة على الاستقرار والارتخاء. لقد لُوحظ ترابط قوي بين حضورها عند الفُصاميين المعالجين والانتحار اللاحق. تعد مُحصِر مُستقبلة بيتا (β) الأدرينية العلاج الأفضل، على الرغم من أن العوامل المُضادة للفعل الكوليني فعّالة وجود تعذر الجلوس مع خلل التوتر. إنّ تمييز أعراض العِلَة الذُهانية عن التأثيرات الدوائية الضائرة غالباً ما يكون صعباً: قد يخطئ ما بين تعذر الجلوس المحرض دوائياً والهياج المحرض بالذُهان.

خلل الحركة المتأخر Tardive dyskinesia يصيب حوالي 25% من المرضى الذين يأخذون الأدوية المُضادة للذُهان الكلاسيكية، ويزداد الاختطار بإطالة مدة التعرض. كان يعتقد سابقاً بأنه ناتجٌ عن التنظيم الأعلى للمُستقبلات أو فرط حساسية المُستقبلات الدوبامينية. يفضّل تفسير خلل الحركة المتأخر بأنه تالٍ لضرر تأكسدي oxidative damage بعد أن تحرض مُضادات الذُهان الازدياد في انتقال الغلوتامات. يعرض المرضى طيفاً من الحركات الشاذة من تبارز قليل للسان، ولعق الشفاه، والحركات التدويرية باللسان والتكشيرة الوجهية، والحركات الكتفية الرقصية في الرأس والعنق وحتى الفتل والالتفاف لكامل الجسم. إنّ احتمال الهدأة بإيقاف العامل المسبب أقل من خلل التوتر البسيط والأعراض الباركنسونية. يجب سحب أي عامل كوليني الفعل مباشرة. وغالباً ما ينصح بإنقاص جرعة مُضاد الذُهان ولكن قد تسوء الأعراض الذُهانية أو تتكشف. يستطيع مُضاد الذُهان اللانموذجي أن يزود بتحسن سريع بينما يستبقي التحكم بالأعراض الذُهانية.

يمكن للأدوية اللانموذجية ولاسيما بالجرعات العالية، أن تسبب تأثيرات خارج هرمية وهذه الاستراتيجية ليست دائماً مساعدة. إذا استمر مُضاد الذُهان الكلاسيكي ببساطة فإن خلل الحركة المتأخر يهدأ تلقائياً عند 30% من المرضى خلال العام. ولكن لما كانت الحالة صعبة التحمل، فقد يكون المرضى متحمسين لتجريب أدوية أخرى على الرغم من أن البينة تقترح أن معدلات نجاح الهدأة محدودة. ويتضمن ذلك الفيتامين E والبنزوديازيبينات، ومُحصِرات بيتا والبروموكريبتين والتيترابينازين Tetrabenazine. قد يستعمل الكلوزابين الذي يسبب خلل الحركة المتأخر، في الحالة الوخيمة عندما يُتطلب الاستمرار بالمعالجة بمُضاد الذُهان ولا تستجيب الأعراض للاستراتيجيات العلاجية الأخرى.

التأثيرات القلبية الوعائية Cardiovascular effects. قد ينجم نقص ضغط الدم الوضعي من احصار المُستقبلات ألفا (α) الأدرينية. وهو ذو علاقة بالجرعة. قلما يؤدي تطاول فترة

QT في الدورة القلبية إلى اضطرابات بطينية وموت مفاجئ (لذا تُطبق تحذيرات خاصة وقيود على استعمال الثيوريدازين والبيموزيد).

ارتفاع البرولاكتين Prolactin elevation. ترفع مُضادات الذُهان الكلاسيكية تراكيز برولاكتين البلازما من خلال حصر فعلها على مُستقبلات الدوبامين في السبيل الأحدوبي القمعي (الشكل 3.19 والفصل 37) وتستطيع أن تسبب تثدي الرجل وثر اللبن galactorrhoea عند الجنسين، واضطرابات الحيض. إن التبديل إلى عامل لا نموذجي مثل كويتيابين أو أولانــزيبين (لكن ليس ريزبيريدون أو أميسَلبيريد) يجب أن يقلل هذه التأثيرات. إذا كان استمرار وجود مُضاد الذُهان الكلاسيكي إجبارياً، فقد ينفع إعطاء ناهض دوبامينـــي مثل البروموكريبتين أو الأمانتدين Amantadine.

التهدئة Sedation. ربَّما تكون المعالجة الحادة للعلَة الذُهانية مرغوب فيها بشدة ولكن قد لا تكون كذلك لأن المريض ينشد الاستمرار في العمل، أو الدراسة أو العلاقات.

قد تترافق مُضادات الذُهان الكلاسيكية أيضاً مع:

- *كسب الوزن* (مشكلة معظم مُضادات الذُهان الكلاسيكية باستثناء لوكسباين Loxapine، وأوضح بالفلوفينازين والفلوبنتوكسول).
- *النوب* (قد يخفض كلوربرومازين وثيوريدازين من عتبة الاختلاج).
- *التداخل مع تنظيم الحرارة* (انخفاض الحرارة أو فرط الحرارة، ولاسيما عند المسنين).
- *المشكلات الجلدية* (الفينوثيازينات، ولاسيّما كلوبرومازين، قد تحرض التحسس الضوئي مما يستوجب النصيحة حول التعرض المحدود لضوء الشمس. قد تحدث أيضاً الأطفاح والشرى).
- *خلل الوظيفة الجنسية* (مشكلات في الدفق عبر حصار مُستقبلة ألفا ∝ الأدرينية).
- *تصبُّغ الشبكية* (الكلوربرومازين، الثيوريدازين، تُصاب الرؤية إذا كانت الجرعة مطولة وعالية).
- *عتامات قرنوية وعدسية*.
- *الاعتلال الدموي* (ندرة المحببات وقلة الكريات البيض).
- *تخلخل العظام* (تتشارك مع ارتفاع البرولاكتين).
- *يرقان* (يشمل الركود الصفراوي).

مُضادات الذُهان اللانموذجية Atypical antipsychotics

يمكن للأدوية اللانموذجية أن تُحرض مجالاً من التأثيرات الضائرة شبيهة بمُضادات الذُهان الكلاسيكية، ولكنها عموماً أقل منها درجة (مع بعض استثناءات). وفيما يلي بعض الفروق الرئيسية.

تُحرض مُضادات الذُهان اللانموذجية *تأثيرات خارج هرمية أقل* (أقل احصاراً لمُستقبلات D_2 الدوبامينية في السبيل السوداوي المخططي)، على الرغم من ذلك تشاهد التأثيرات خارج الهرمية ولاسيما بالجرعة العالية من الريزبيريدون (12 – 8 ميلي غرام باليوم) والأولانــزيبين olanzepine (أكثر من 20 ميلي غرام/يومياً).

يعدُّ الكلوزابين والأولازيبين أكثر العوامل اللانموذجية احتمالاً في التسبب *بالتأثير المُضاد للكولين* (*مُضادة للمُسكارين*). وهما أكثر احتمالاً في التسبب بكسب *الوزن* (قد يختل تحمل الغلوكوز ويجب أن يرصد عند الأفراد المستعدين) ويأتيان ثانياً بعد quetiapine في *تأثيراتهما المهدئة*. إنَّ خلل الوظيفة الجنسية والمشكلات الجلدية نادرة بمُضادات الذُهان اللانموذجية. قد يرفع الريزبيريدون والأميسَلبيريد تراكيز البرولاكتين ويسبب ثر اللبن مثل مُضادات الذُهان الكلاسيكية.

وبإشارة أخرى إلى *الكلوزابين*، فهو ذو قيمة عند مرضى الفُصام المقاومين للمعالجة أو المصابين بأعراض خارج هرمية ذات علاقة بالمعالجة. قد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي والتسرع القلبـــي ويُحرِض النوب عند 3 – 5% من المرضى بالجرعات التـــي فوق 600 ميلي غرام يومياً. إن اختطار ندرة المحببات هو الأهم ويصل حتـــى 2% من المرضى (مقارنة مع 0.2% بالأدوية المُضادة للذُهان الكلاسيكية). عندما رُخِصَ الكلوزابين أولاً لم يطلب رصد تعداد الكريات البيض بانتظام، مما تسبب بوفيات كبيرة من المشكلات الدموية. وبفضل الرصد الصارم strict. منذ أن أعيد إدخال الكلوزابين إلى المملكة

المتحدة، فلا توجد أي وفاة بسبب ندرة المحببات الناجمة عنه. وأما معدل الوفيات دولياً بين الأقلية الصغرى الذين يطورون ندرة المحببات فهو أقل من واحد بالألف.

المتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذُهان

Neuroleptic malignant syndrome

قد تتطور هذه المتلازمة وتصيب حوالي 1% ممن يستعملون مضادات الذُهان وهي أكثر انتشاراً بالجرعات العالية. يُعتقد أن المسنين والمصابين بمرض عضوي في الدماغ وفرط الدرقية أو التجفاف أكثر استعداداً. وتتضمن الملامح السريرية ما يلي:

- الحمى.
- التخليط أو تموج الوعي.
- صمل العضلات الذي قد يصبح وخيماً.
- عدم استقرار في الجملة المُستقلة يتظاهر بتغير ضغط الدم.
- تسرع القلب.
- السلس البولي أو الاحتباس البولي.

يوحي ارتفاع تركيز كيناز كرياتين Creatine Kinase وتعداد الكريات البيضاء (ولكن على نحو غير جازم) بالإصابة بالمتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذُهان. ثمة بعض التراكب السريري مع "متلازمة السيروتونين" الذي يزيد من اختطار مُشاركة استعمال مُضادات الاكتئاب SSRI (ربّما TCAs) مع مُضادات الذُهان.

إن عدم الاستمرار بمُضاد الذُهان أمر أساسي عندما يشتبه بهذه المتلازمة ويجب الاستعداد لنقل المريض إلى الجناح الطبي للإمهاء rehydration. يستطب إعطاء البنـزوديازيبين للتهدئة وقد يكون تأثيره المهدئ مفيداً عندما يترك الذُهان الفعّال بدون معالجة. تنفع ناهضات الدوبامين (بروموكريبتين brmo-criptine، دانترولوين dantrolene) في بعض الحالات. ثمة بيِّنة أيضاً تدعم دور التخليج الكهربي في معالجة المتلازمة الخبيثة للدواء المُضاد للذُهان. حتى عندما تميز الحالة وتعالج، فإن الوفيات عند حملة الحالة condition carries 12 – 15% بسبب اضطراب نظم القلب وانحلال الربيدات rhabdomyolysis والفشل التنفسي. عادة ما تدوم الحالة 5 – 7 أيام بعد إيقاف مُضاد الذُهان ولكن قد تستمر أكثر من ذلك عندما يستعمل مستحضر مُدخري Depot preparation. يميل الذين يقون (يعيشون survive) لعدم ديمومة التأثيرات الفيزيائية من محنتهم ordeal ولله الحمد.

الأدوية المُضادة للذُهان الكلاسيكية مقابل اللانموذجية

CLASSICAL VERSUS ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

لقد تم توطيد مُضادات الذُهان اللانموذجية كبدائل عن العوامل الكلاسيكية، وقدّم ذلك إلى الأطباء السريرين معضلةً dilemma إذ يجب أن تكون خيارهم الأول عند مرضى الفُصام والعِلَل الذُهانية، وفي الحقيقة ثمة مبرر كافٍ لنقل المريض المستقر على عامل كلاسيكي إلى عامل لانموذجي.

قد تمتلك مُضادات الذُهان اللانموذجية ميزات في ثلاث باحات. الأولى، يبدو أنها أفضل تحملاً[2]، لأنها أقل احتمالاً من العوامل الكلاسيكية على تحريض التأثيرات خارج الهرمية وفرط برولاكتين الدم (مع تثدي الرجل وثرّ اللبن)، مع أن هذه الأخيرة تبقى مع الريزبيريدون risperidone والأميسَلبيريد amisulpiride، ويعكس تحسن التحمل مطاوعة أفضل بأخذ العوامل الكلاسيكية، ولذا تنقص فرصة عدم معالجة الذُهان مع احتمال النكس relapse عندما تحصل الهدأة remission. الثانية، تعد مُضادات الذُهان اللانموذجية ناجعة أكثر ضد الأعراض السلبية للفصام ولاسيما عند التفكير في العِلَّة المزمنة.

وأما الباحة الثالثة، يعد الكلوزابين (ولكن ليس العوامل

---

[2] بينما تبدو ميزات مضادات الذهان اللانموذجية واضحة بالمقارنة مع مضادات الذهان الكلاسيكية، فلقد استُحصلت نتائج مختلفة عما هو من تحليل واحد استعمل فقط التجارب التي كانت جرعات مضادات الذهان الكلاسيكية ممثلة بجرعة الهالوبيريدول 12 ميلي غرام/يومياً أو أقل أو مكافئة (تعد الآن الحدود العليا للاستعمال المثالي لهذه العوامل). مع ذلك أثبتت العوامل اللانموذجية بأن إحداثها للتأثيرات الجانبية خارج الهرمية كانت أقل تواتراً ويبدو أن التحمل والنجاعة الإجمالية كانتا متشابهتين. Geddes J et al 2000 Atypical مضادات الذهان غير النموذجية في معالجة الفصام: مراجعة منهجية، وتحليل ميتا الاستعادي British Medical Journal 321: 1371 – 1376.

اللانموذجية الأحدث) ذا فعالية أقوى من العوامل الكلاسيكية في الفُصام المقاوم.

إن مُضادات الذُهان اللانموذجية أغلى بكثير من الأدوية الكلاسيكية. وسيكون هناك في بعض البلدان الحجة الدافعة overriding argument لاستبقاء العوامل الكلاسيكية كخيار أولي في الفُصام. لأن المريض الذي يداوم بنجاح على مُضاد الذُهان الكلاسيكي يصعب تبرير نقله إلى عامل لانموذجي. عندما لا تحصل نتائج مثالية بمُضاد الذُهان الكلاسيكي أو تسبب تأثيرات غير مرغوبة، فإن ذلك أكثر إقناعاً للتبديل إلى عامل لانموذجي.

لكن يجب أن يأخذ التحليل الاقتصادي بالحسبان العوامل ما بعد التكلفة الخام للأدوية. فإذا تسببت مُضادات الذُهان اللانموذجية بظهور أعراض خارج هرمية ضائقية أقل وحسنَّت من المطاوعة، فقد تقي من نكس العِلّة الذُهانية وتُحصن المريض ضد ديمومة الضرر من فترات الذُهان غير المعالج. وسوف تقدم المعالجة الفعَالة الكبيرة للأعراض السلبية للمرضى المصابين بالفُصام فرصة أكبر للاندماج مع المجتمع وتجعلهم مساهمين إيجابيين للمجتمع كبديل عن تأهيلهم المديد. تُخفف مثل هذه العوامل من وطأة تكلفة العِلّة الذُهانية على المجتمع، ويجب أن تشكل جزء من الحساب الإجمالي ما بين الأدوية الكلاسيكية واللانموذجية كخط علاجي أول.

مُثبِّتات المزاج Mood stabilisers

يعانــي المصابون بالاضطراب الوجدانــي الثنائي القطب bipolar affective disorder من نوب الهوس mania والهوس الخفيف والاكتئاب، مع فترات من المزاج الطبيعي فيما بينهما. تكتنف النوب الهوسية ارتفاعاً كبيراً في المزاج تتحلله فترات من الهيوجية أو تحت الاستثارة، وتترافق مع أعراض بيولوجية (ازدياد الطاقة وازدياد الدافع الجنسي)، وفقد التثبيط الاجتماعي، والشعور غير المسؤول وهوس العظمة grand-iosity. قد تتجلى الملامح الذُهانية، ولاسيّما التفكير المضطرب الذي يتظاهر بضلالات هوس العظمة و"الأفكار الطائرة" (تسارع طراز الأفكار والكلام السريع). يعد الهوس الخفيف hypomania أقل شدة وخطراً ولكنه يستبقي على ملامح الشُماق elation أو الهيوجية irritability والأعراض البيولوجية، تعد شذوذات الكلام محدودة بازدياد كثرة الكلام talkativeness والفرط في التَّصرُف الاجتماعي المألوف والتململ الخفيف. قد تتضمن *النوب الاكتئابية depressive episodes* أحد الأعراض الاكتئابية الموصوفة مسبقاً وقد تتضمن ملامح ذُهانية.

لقد عُرِّفَ على نحو سردي anecdotally أن أملاح الليتيوم lithium salts تمتلك تأثيرات نفسية نافعة منذ منتصف القرن التاسع عشر، وقد اتبعت البينة العلمية لنجاعتها موهبة الاكتشاف بالصُدفة (سرنديبية) serendipitous. في عام 1949، خلال البحث عن مواد فعّالة بيولوجية في الهوس، حُقن البول من مريض هوسي في الخنازير الغينية guinea pig. تبين أن الحيوانات المصابة ترافق لديها كميات كبيرة من اليوريا وافترض بأن إعطاء اليُورات يفاقم التأثيرات الهوسية. انتقيت يورات الليثيوم، الذّوابة بشدة، لمواصلة الاستقصاءات في السمية باليُورات. واكتشف بأنها مُهدئة وتُحصّن ضد سمية البول الهوسية. ثم جرِّبت كربونات الليثيوم Lithium carbonate عند المرضى المصابين بالهوس، فوجد أنها فعّالة في الحالة الحادة وتمنع نكس النوب[3] فيما بعد.

تعدُ أملاح الليثيوم غير فعّالة في الوقاية من الاضطراب الوجدانــي الثنائي القطب عند حوالي 35% من المرضى وتسبب العديد من التأثيرات غير المرغوبة. لقد أنتج البحث عن البدائل أدوية مألوفة أكثر مثل مُضادات الاختلاج، ولاسيّما الكربامازيبين وفالبروات الصوديوم واللاموتريجين lamotrigine.

الليثيوم LITHIUM

طَرْز الفعل The mode of action ليس مفهوماً تماماً. وقد يكون التأثير الرئيسي لليثيوم بتثبيط حلمهة إينوزيتول فُسفات inositol phosphate، مما ينقص عودة دوران

[3] Gade J F. 1970 The story of lithium. In: Ayd F.J. Blackwell B (eds) Biological psychiatry. Lippincott, Philadelphia.

الإينوزيتول الحر من أجل تخليق الفُسفاتيديل إينوزيتيد phosphatidylinositides. إن الجزئيات داخل الخلايا جزءٌ من جهاز الإشارة عبر الغشاء التـــي تعدُ هامة في تنظيم تركيز أيون الكالسيوم، داخل الخلايا، الذي يؤثر لاحقاً على إطلاق الناقل العصبـــي. تكتنف الآليات المشهورة الأخرى جهاز المرسال الثانـــي لأحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP والنواقل العصبية ذات المفعول الأحادي الأمين monoaminergic والكولينية الفعل cholinergic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إنّ معرفة الحرائك الدوائية لليثيوم هامة من أجل الاستعمال الناجح إذ يقترب التركيز البلازمي العلاجي من التركيز السمي (منسب علاجي منخفض). إنّ الليثيوم أيون صغير يعطى فموياً ويمتص بسرعة عبر الأمعاء. تجتنب التراكيز البلازمية الذروية العالية باستعمال مُستحضرات الإطلاق المستمر sustained-release formulations التـــي تولّد تراكيز الليثيوم البلازمية الذروية في حوالي 5 ساعات. يتوزع الليثيوم أولاً عبر الماء خارج الخلية ولكن باستمرار إعطاءه يدخل إلى الخلايا ويتوزع في النهاية ضمن ماء الجسم كله مع تركيز عالٍ نوعاً ما في الدماغ والعظام والغدة الدرقية. يكون حجم التوزع الظاهري حوالي 50 لتر في كل 70 كيلو غرام (يعادل ماء الجسم الإجمالي عند شخص 40 لتراً) الذي يتوافق بما سبق ذكره. إنّ الليثيوم شكل قابل للديال dialyzable من الدم ولكن مدروج التركيز من الخلايا إلى الدم ليس كبيراً ولذا فإن تركيزه داخل الخلية (الذي يُحدد السمية) ينخفض ببطء. يدخل الليثيوم الخلايا بسهولة مثل الصوديوم ولكنه لا يغادر الخلية بسهولة (الآلية غير معروفة). لا يستقلب الليثيوم لأنه أيون معدنـــي، ولا يرتبط ببروتينات البلازما.

يطرح الليثيوم فقط من الكليتين على نحو شبيه بالصوديوم، يُرشح من الكبيبات ويعاد امتصاص 80% منه في النبيب الدانـــي ولكنه لا يمتص من النبيب القاصي. يُحدد مدخول الصوديوم والماء بدرجة رئيسية من إطراحه. يُحتبس الليثيوم في الجسم في حال عوز الصوديوم، ولذا فإن الاستعمال المُصاحب للمُدرات البولية قد ينقص تصفية الليثيوم حتـــى 50% ويؤرِّث السمية. يُستعمل كلوريد الصوديوم والماء لمعالجة سمية الليثيوم.

يعادل العمر النصفي البلازمي لليثيوم حوالي 15 – 30 ساعة بالاستعمال المزمن. عادة ما يعطى الليثيوم كل 12 ساعة لاجتناب أي تموج (تراكيز الذروة والغور trough) ويداوم على التراكيز البلازمية تحت المستوى السمي فقط. ينجز تركيز الحالة الثابتة البلازمية بعد 5 – 6 أيام (أي بعد 5 أعمار نصفية) عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية. يمتلك المسنون والمصابون باعتلال الوظيفة الكلوية عمراً نصفياً أطول ولذا نصل إلى الحالة الثابتة في وقت متأخر ويجب أن تُصحح زيادة الجرعة وفقاً لذلك.

الاستطبابات والاستعمال Indications and use. تعدُ كربونات الليثيوم فعّالة علاجياً في أكثر من 75% من نوب الهوس الحاد والهوس الخفيف، عادة ما يستعمل الليثيوم بتوليفة مع البنـــزوديازيبين مثل اللورازيبام أو الديازيبام لأن فعله العلاجي يحتاج 2 – 3 أسابيع حتـــى يتطور (أو بتوليفة مع عامل مضاد للذُهان عند وجود ملامح ذُهانية).

للتوقية Prophylaxis يستطب الليثيوم عند وجود نوبتين من اضطراب المزاج خلال سنتين، وعلى الرغم من ذلك يُنصح في بعض الحالات الاستمرار بالاستعمال الوقائي بعد نوبة واحدة وخيمة. عندما تؤخذ جرعة كافية من الليثيوم بأسلوب ثابت، فإن حوالي 65% من المرضى يحققون تحسناً في التحكم بعللهم.

يمتلك المرضى الذين يبدأون بالليثيوم فقط ليقطع بعد سنتين نتيجة أضعف poorer outcome مقارنة مع المرضى الذين لم يعطوا توقية فارماكولوجية. يَفرض وجود التأثير الارتدادي rebound effect بأن الاستدامة بالمعالجة المديدة عظيمة الأهمية.

يستعمل الليثيوم لزيادة فعل مُضادات الاكتئاب في حالات الاكتئاب المقاومة على المعالجة.

المستحضرات الدوائية Pharmaceutics. لابدّ أن يلتزم أي مريض بالمستحضر الدوائي التجاري نفسه، إذ يعتمد تولّد جرعة أيون الليثيوم (Li^+) بكل قرص على المستحضر

الصيدلانـي. فمثلاً، يحتوي قرص *الكاموكليت Camcolit* 250 ميلي غرام على 6.8 ميلي مول، ويحتوي كل قرص من ليسكونيوم liskonium 450 ميلي غرام على 12.2 ميلي مول ويحتوي كل قرص من بريادل Priadel 200 ميلي غرام على 5.4 ميلي مول من الليثيوم. لذا يجب أن يذكر الاسم المسجل الملكية proprietary name على الوصفة. لا يستطيع بعض المرضى تحمل مستحضرات الإطلاق البطيئة لأن إطلاق أيونات الليثيوم البعيد في الأمعاء القاصية يسبب الإسهال، ربما يفضّل التزود بمستحضر سائل سيترات الليثيوم lithium citrate الذي يمتص في الأمعاء الدانية. يجب أن يُبدأ بالليثيوم عند المرضى السُذج بجرعة منخفضة من المستحضر المنقى. يستدعي أي تبديل في المستحضر مراعاة التحذيرات نفسها عند ابتداء المعالجة.

الرصد Monitoring. إن الفرق ما بين الجرعة العلاجية والسمية ضيق ويجب أن تُرشد المعالجة برصد التركيز البلازمي حتـى الوصول للحالة الثابتة Steady state. تزاد الجرعة على فترات أسبوعية حتـى تصبح التراكيز ضمن المجال المطلوب أي 0.4 – 1 ميلي مول/لتر (المداومة على المستوى المنخفض هو الأفضل عند المسنين). إنَّ توقيت أخذ العينة (الاعتيان Sampling) هام، إذ تؤخذ عينة الدم قبل الجرعة الصباحية بأقرب ما يمكن إلى 12 ساعة ما بعد الجرعة المسائية. حتـى الوصول إلى المجال العلاجي، يجب فحص التركيز البلازمي كل ثلاثة أشهر. يجب مراقبة السمية عبر قياس وظيفة الدرقية (خاصة عند النساء) ووظيفة الكلية (كرياتينين البلازما والكهارل) قبل البدء وكل 3 أشهر خلال المعالجة.

تثقيف المريض Patient education حول دور الليثيوم في الوقاية من الاضطراب الوجدانـي الثنائي القطب ومناقشة الفوائد والمضار في أخذ الدواء هامٌ جداً لتشجيع المطاوعة العلاجية، تستعمل بطاقات المعالجة ووريقات المعلومات وأشرطة الفيديو بحسب الظروف.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يترابط الليثيوم مع ثلاث فئات من التأثيرات الضائرة.

- يعانـي المرضى عندما يكون التركيز البلازمي ضمن المجال العلاجي (راجع ما سبق) من رُعاش ناعم (يكتنف الأصابع بوجه خاص، وإذا كان من الصعوبة تحمله فقد ينفع مُحصر بيتا β)، والإمساك والبُوال والعُطاش (الذي ينجم عن فقد القدرة على التركيز في النبيب البولي القاصي)، والمذاق المعدنـي في الفم، وكسب الوزن، والوذمة، والدُراق، وقصور الدرقية، والعُد acne، والطفح، والبوالة التفهة واضطرابات النظم القلبية. وقد يوجد اعتلال معرفي خفيف واعتلال في الذاكرة.
- علامات *التسمم*، تترابط مع تراكيز بلازمية أكبر من 1.5 ميلي مول/لتر، وهي معدية معوية بصفة رئيسية (إسهال، قهم، قيء) وعصبية (تغيم الرؤية، الضعف العضلي، النُعاس، التلكؤ والرُعاش الغليظ، ويؤدي إلى الدُوام giddiness، والرنح، والرتة).
- *السمية الصريحة frank toxicity*، نتيجة فرط الجرعة أو الإنقاص السريع في التصفية الكلوية، تترابط عادة مع تراكيز بلازمية أكبر من 2 ميلي مول/لتر، وهي تشكل حادثة طبية طارئة حادة. قد يحدث ما يلي: فرط المنعكسات وفرط التمديد، والاختلاجات والذُهانات السمية، والغشي وقلة البول، والغيبوبة حتـى الموت، إذا لم تجرِ المعالجة الإسعافية.

فرط الجرعة Overdose تعالج باستعمال السوائل وريدياً للمحافظة على إنتاج بولي جيد مُرشد بالقياس المتكرر لكهارل البلازما والأوسمولالية osmolality. يشير فرط صوديوم الدم إلى احتمال البوالة التفهة diabetes insipidus ويجب أن يستعمل الدكستروز المساوي التوتر isotonic dextrose حتـى يصبح تركيز صوديوم البلازما طبيعياً. قد نحتاج أشكالاً ملحية مساوية للتوتر كجزء من نظام السوائل (ولكن ينتج عن فرط الاستعمال فرط الصوديوم) وإضافة البوتاسيوم. يُعد الديال الدموي haemodialysis فعّالاً، ولكن يجب أن يكرر كثيراً عند ارتفاع التركيز البلازمي بعد النقص الحاد (نتيجة الموازنة لأن الليثيوم يترك الخلايا وكذلك بسبب الامتصاص المستمر من المستحضرات ذات الإطلاق المستديم).

التآثرات Interactions. يتداخل العديد من الأنماط الدوائية مع إفراغ الليثيوم من النبيبات الكلوية، فتسبب ارتفاعاً

في التركيز البلازمي. تتضمن هذه الأدوية: المُدرات البولية (الثيازيدات أكثر من النمط العروي)، ومثبطات ACE ومناهضات أنجيوتنسين II- والمُسكنات المضادة للالتهاب اللاستيرويدية. ينقص الثيوفيلين ومُضادات الحموضة التـــي تحتوي الصوديوم من التركيز البلازمي لليثيوم. قد تكون هذه التأثيرات هامة لأن الليثيوم يمتلك نسبة علاجية منخفضة low therapeutic ratio. قد يسبب الديلتيازيم، والفيراباميل، والكربامازيبين والفينتوين سمية عصبية دون أن يصيب ليثيوم المصل. يجب اجتناب الاستعمال المصاحب للثيوريدازين لأنه قد يسبب اضطرابات نظم قلبية.

الكربامازيبين Carbamazapine

يُرخص الكربامازيبين كبديلٍ عن الليثيوم للوقاية من الاضطراب الوجدانـــي الثنائي القطب، ومع ذلك فإن البينة من التجربة السريرية تعد أقوى على دعم استعماله في معالجة الهوس الحاد. يبدو أن الكربامازيبين أكثر فعالية من الليثيوم في التدوير السريع للاضطرابات الثنائية القطب، كما في الانتقال السريع الناكس من الهوس إلى الاكتئاب. يعدُ أيضاً فعَالاً بتوليفه مع الليثيوم. يعتقد أن طَرْز فعله يكتنف تأثيراً ناهضاً agonism لانتقال حمض الغاما أمينو برتيريك GABA التثبيطي في مركب مستقبلة GABA – بنـــزوديازيبين (راجع الصرع أيضاً، الفصل 20).

حمض الفالبروات Valproic acid

يعدُ حمض الفالبروات الخيار الأول للوقاية من الاضطراب الوجدانـــي الثنائي القطب في الولايات المتحدة، على الرغم من نقص البينة الصامدة للتجربة السريرية التـــي تدعم هذا الاستطباب. ولكن تعد المعالجة بحمض الفالبروات سهلة الابتداء (مقارنة مع الليثيوم بوجه خاص)، وهو جيد التحمل، ويبدو أن استعماله قد يتسع بحسب البينة. يُرخص حمض الفالبروات *كملح نصف صوديوم semisodium salt* للاستعمال في معالجة الهوس الحاد الذي لا يستجيب لمركبات الليثيوم. (يعد فالبروات الصوديوم غير مرخص لهذا الاستطباب، راجع الفصل 20).

يبدو أن المعالجة بالكربامازيبين أو حمض الفالبروات لا ترتبط مع التأثير الارتدادي لنكس الأعراض الهوسية التـــي قد تشارك السحب المبكر للمعالجة بالليثيوم.

أدوية أخرى Other drugs

تظهر البينة مراعاة اللاموتريجين lamotrigine في الوقاية من الاضطراب الوجدانـــي الثنائي القطب ومعالجة الاكتئاب الثنائي القطب. استعملت أدوية أخرى لتزيد من فعل العوامل الموجودة وتتضمن مُضادات الاختلاج التالية: غابابنتين gabapentin، والبنـــزوديازيبين مثل الكلونازيبام clonazepam، وعوامل إحصار قناة الكالسيوم مثل الفيراباميل verapamil ونيموديبين nimodipine.

الأدوية المستعملة في القلق واضطرابات النوم
Drugs used in anxiety and sleep disorders

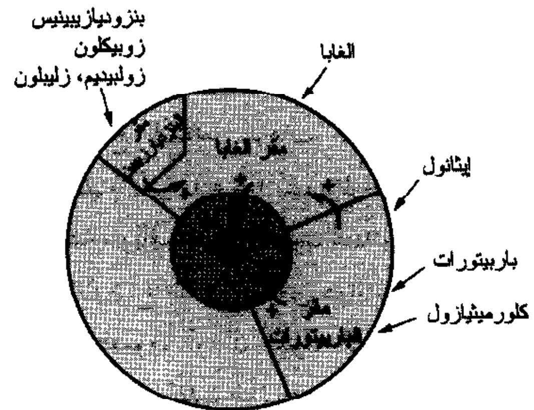
تُقارن تكاليف العجز والصحة الناجمة عن اضطرابات القلق مع الحالات الطبية الشائعة مثل السكري، أو التهاب المفاصل أو فرط ضغط الدم. يعانـــي المصابون باضطرابات القلق من اعتلال فيزيائي واعتلال في الدور الوظيفي، إذ يُفقد الكثير من أيام العمل نتيجة لهذه العلّة ويزداد الاختلال في العمل ويزداد استعمال الخدمات الصحية. ولقد ازداد فهمنا كثيراً لطبيعة القلق بحسب تقدم البحث في علم النفس والعلوم العصبية. ويمكن الآن التمييز بين الأنماط المختلفة للقلق مع الأعراض البيولوجية والمعرفية المتميزة. قُبلت المعايير الواضحة لتشخيص اضطرابات القلق المتفاوتة. شهد العقد الأخير تطورات في المعالجات الدوائية والنفسانية فمثلاً يمكن تصميم مجال من الخيارات العلاجية على نحو فردي للمرضى وحالاتهم.

حمض الغاما أمينوبوتيريك A معقد مُستقبِلة بنزوديازيبين
The $GABA_A$-benzodiazepine receptor complex

إن هذا الموضوع هامٌّ في أي دراسة للقلق ومعالجته. يعدُّ *حمض الغاما أمينوبوتيريك* (GABA) الناقل المثبط الأهمَّ في الجهاز العصبـــي المركزي. تتوزع عصبونات GABAergic

كثيراً في الجهاز العصبـــي المركزي ولكن يفترض غيابها خارج الدماغ والنخاع. يتحكم GABA بالحالة الاستثارية في باحات الدماغ ويُحدد التوازنُ بين الإدخالات الاستثارية (والتـــي غالباً ما تكون غلوتامية Glutamatergic) والنشاط GABAergic مستوى النشاط العصبـــي الشائع. إذا تأرجح التوازن لمصلحة الغابا GABA يظهر عندها التهدئة والنساوة وارتخاء العضلات والرنح وينقص القلق والعصبية. يثير الإنقاص الخفيف لنشاط GABAergic التيقظ والقلق والتململ والأرق ويفاقم التفاعلية.

يرتبط الغابا GABA مع مركب مستقبلة – بنـــزوديازيبين – $GABA_A$، فتزداد نفوذية مستقبلة المَسَمَّ المركزي central pore لأيونات الكلوريد، مما يسمح بدخول أيونات أكثر إلى العصبون وتناقص الاستثارة. تعزز البنـــزوديازيبينات الكلاسيكية (BDZs) في الاستعمال السريري من فعالية الغابا GABA من خلال خفض تركيز الغابا المطلوبة لفتح القناة، مما يمكن دارات GABAergic من إنتاج تأثير تثبيطي أكبر (شكل 4.19). تُعد هذه الأدوية *ناهضات agonists* للمستقبلة، وثمة *مناهض* (فلومازينيل flumazenil) يمنع الناهضات من الارتباط مع مقر المستقبلة ويمنع من تعزيز وظيفة الغابا.



الشكل 4.19: تمثيل ترسيمي لمعقد مستقبلة – بنـــزوديازيبين – غابا – A. لاحظ أن الأدوية التـــي ترتبط بمقر مستقبلة البنـــزوديازيبين لا تفتح قناة الكلوريد مباشرة ولكنها بدلاً من ذلك تزيد من قدرة الغابا في العمل. تعزز الباربيتورات بالمقابل بالجرعات المنخفضة من فعل الغابا ولكنها بالجرعات العالية تفعل مباشرة على فتح قناة الكلوريد.

غالباً ما تستعمل الأدوية التـــي تفعل كنواهض agonists على هذه المستقبلة، ولكن ليس بصفة استثنائية في اضطرابات النوم والقلق. تمتلك البنـــزوديازيبينات (راجع أدناه) أفعَالاً منومة ومهدئة ومزيلة للقلق ومضادة للاختلاج مرخية للعضلات (مركزية). وتشكل معالجة فارمكولوجية هامة ولكنها ليست الجزء الوحيد فقط المتوفر للمعالجة الدوائية، كما هو موضح في الوصف التالي.

تصنيف اضطرابات القلق

Classification of anxiety disorders

تستعمل عموماً المعايير التشخيصية من DSM-IV (الدليل التشخيصي الإحصائي) أو ICD 10 المراجعة العاشرة: (التصنيف الدولي للأمراض). يقسم كلاهما القلق إلى سلسلة من المتلازمات الفرعية sub-syndromes مع معايير ميدانية واضحة تُساعد في تمييزهما. قد يمتلك المرضى بأي زمن أعراضاً لأكثر من متلازمة واحدة ولكن لابدَّ من وضع التشخيص الأولي الذي يؤثر كثيراً في اختيار المعالجة.

تُعطى الملامح الرئيسية للقلق فيما بعد، مع وصف عملي للاختيار المفضل للأدوية وجرعتها ومدتها.

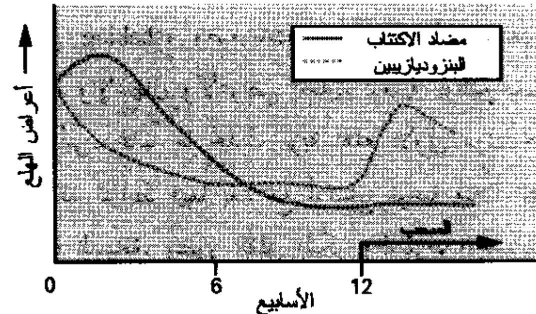
اضطراب الهلع PANIC DISORDER

إن الملمح الرئيسي هي النوب الناكسة غير المتوقعه من الهلع. ثمة فترات منعزلة من الخوف الشديد تترافق مع أعراض فيزيائية مميزة مثل التخطي skipping وخفقان القلب، والتعرق، والبيغ الساخن أو النفضان، والارتعاش trembling/ والرُعاش shaking، وصعوبات التنفس، والألم الصدري، والغثيان، والإسهال والأعراض المعدية المعوية، والدوخة، أو خفة الرأس. غالباً ما تحدث نوبة الهلع الأولى دون تحذير ولكنها قد تترابط فيما بعد مع أوضاع نوعية مثلاً، المتجر المزدحم، السياقة. يتطور القلق المبكر والسلوك الاجتنابـــي استجابة لهذه السلسلة من الأحداث. يجب تمييز هذه الحالة عن سحب الكحول والتسمم بالكافيين وفرط الدرقية و(نادراً) ورم القواتم Phaeochromocytoma.

لا يعلم غالباً المرضى الذين يعانون من نوب الهلع ماذا يحدث لهم، ولما كانت الأعراض مشابهة للحالات القلبية الوعائية أو التنفسية أو العصبية لذا تقدم دائماً خدمات غير نفسية تقدمها أقسام الإصابات، وأطباء الأسرة، والاختصاصيون الطبيون، وقد يجرى الاستقصاء الشامل أو تعاد الطمأنة بأنه لا يوجد شيء خاطئ. ينقص أخذ القصة المرضية بحرص من إمكانية هذا الحدوث.

المعالجة Treatment. ثمة خيار ما بين البنـــزوديازيبين السريع الفعل مثل ألبرازولام Alprazolam (1 – 3 ميلي غرام/ يوم فموياً) ودواءٍ آخر ذو نجاعة متأخرة، ولكن يمتلك مشكلات سحب قليلة مثل مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCA مثل الكلوميبرامين Clomipramine (– 250 100 ميلي غرام/ يوم فموياً) أو مثبط لاسترداد السيروتونين الانتقائي مثل الباروكستين Paroxetine (10 – 50 ميلي غرام/يوم فموياً)، يُصور اختلاف المَساق الزمنـــي بين هذين الصنفين من اضطراب الهلع في (الشكل 5.19) (راجع أيضاً الجدولين 5.19 و6.19).

تنقص البنـــزوديازبينات بسرعة من تواتر الهلع ووخامته وتستمر لتكون فعّالة لعدة أشهر؛ يعد التحمل الهام للفعل العلاجي غير شائع. قد يحدث عند سحب البنـــزوديازبينات، حتـــى بالسحب التدريجي، ازدياد أعراض القلق ونوب الهلع، وتصل إلى الذروة عند إيقاف الجرعة النهائية. يعجز حوالي 20% من المرضى عن سحب البنـــزوديازبين ويبقون على أحد أدوية البنـــزوديازبين لفترة طويلة.



الشكل 5.19: تمثيل ترسيمي للمساق الزمنـــي لمعالجات الهلع.

تمتلك مُضادات الاكتئاب (SSRI وTCAs) بدء فعل بطيء وقد تُحرِض ازدياداً أولياً في القلق وتواتر الهلع، ولذا قد يوقف المريض الدواء حتـــى بعد الجرعة المفردة. يدوم هذا التفاعل التحريضي حوالي 2 – 3 أسبوع، يتحسن بعدها تواتر الهلع ووخامته ولكن يحتاج المرضى مساعدة للبقاء على المعالجة خلال هذه الفترة. ينبغي للأطباء أن يشرحوا بوضوح مساق الأحداث، ويجب البدء بمضاد الاكتئاب بنصف الجرعة البدئية المعتادة لإنقاص احتمال السَوْرَة exacerbation. قد يقدم البنـــزوديازبين المديد المفعول لمساق قصير منفعة عندما تكون السَوْرَة بصورة القلق. عادة ما تكون الجرعة المطلوبة من مضاد الاكتئاب لمعالجة اضطراب الهلع عالية أو أعلى من تلك المطلوبة لمعالجة الاكتئاب، ولا تظهر المنفعة الأعظمية maximal benefit إلا بعد 8 – 12 أسبوعاً. لذا يجب أن يتلقى المرضى جرعة عالية يمكن تحملها لفترة طويلة من الزمن.

إذا لم تكن هناك استجابة كافية لتجربة SSRI، التـــي يليها TCA، فيجب أن يستعمل MAOI أي *الفينيلزين phenelzine* بجرعات تصل إلى 90 ميلي غرام يومياً. تميل مثبطات MAO لإنتاج سَوْرات عند بدء المعالجة بدرجة أقل من مُضادات الاكتئاب الأخرى ولكن قد تزيد القلق والهلع عند الأفراد الأكثر حساسية.

اضطراب القلق الاجتماعي
SOCIAL ANXIETY DISORDER

يتسم الملمح الأساسي لرهاب المجتمع بخوف ملحوظ ودائم من القيام بأمر ما عندما يشعر المرضى بأنهم سيكونون مركزاً للانتباه، وبأنهم سوف يفعلون شيئاً ما مُذلاً أو مُرْبكاً. قد تكون الأوضاع التـــي تُحرِض هذا الخوف نوعية تماماً، مثل مخاطبة العموم، أو أن يكون الوضع أكثر عمومية، ويكتنف الخوف من أغلب التآثرات الاجتماعية، البدء بالكلام أو الاستمرارية، والمشاركة في مجموعات صغيرة، والمواعدة، ومخاطبة أي شخص في السلطة. غالباً ما يُحرض التعرض للوضع المخيف وبأسلوب ثابت قلقاً مع أعراض شبيهة بالتـــي يعانـــي منها المصابون بنوب الهلع، ولكن يبدو بعضها بارزاً وصعباً مثل التورد blushing، والرعاش، والتعرق، والشعور بالجفاف عند التكلم.

المعالجة Treatment. الأدوية التـــي وُطِّدت نجاعتها هي SSRI، *الباروكسيتين paroxetine*، ومثبط MAO، *الفينيلزين phenelzine*، وRIMA، و*الموكلوبيميد moclobemide*، إذ تُستعمل الجرعات نفسها كما في الاكتئاب. ينجم عن هذه الأدوية درجات مكافئة من التحسن؛ يمتلك الفينيلزين بدء فعل أسرع قليلاً ولكنه يسبب تأثيرات ضائرة أكثر. ذكرت بعض التقارير أن بعض البنـــزوديازيبينات وSSRIs الأخرى تقدم منفعة ولكن البيِّنة حول نجاعتها العلاجية غير جازمة. كثيراً ما تستعمل مُحصرات بيتا β الأدرينية على الرغم من عدم إثبات نجاعتها في رهاب المجتمع. ولكنها تمتلك مكاناً في معالجة قلق الإنجاز performance anxiety النوعي كما هو الحال عند الموسيقيين، عندما يكون التدبير العلاجي للرعاش حاسماً.

تعادل مدة المعالجة أو تكون أطول قليلاً مما هي في الاكتئاب، وقد تستمر طول العمر.

الجدول 5.19: الفعّالية النسبية للمعالجات الدوائية في اضطرابات القلق.

	Benzodiazepine بنـــزوديازيبين	SSRI مثبط واسترداد السيروتونين الانتقائي	TCA مضاد الاكتئاب الثلاثي الحلقات	Other أدوية أخرى
اضطراب الهلع	++	+++	+++	MAOI ++
الرهاب الاجتماعي (اضطراب القلق الاجتماعي)	+	++	+	MAOI ++
اضطراب القلق المتعمم	++	++	++	++ فينلافاكسين MAOI + ++ بوسبيرون Buspirone
اضطراب الوسواس القهري	+/−	++	++ (كلوميترامين)	يضاف مضاد الذُهان
اضطراب الكرب التالي للرضح	+	++	+	
تفاعل الكرب الحاد	++			

الجدول 6.19: خصائص الأدوية المضادة للقلق.

	Benzodiazepine بيزوديازيبين	Buspirone بوسبيرون	مُضادات الاكتئاب: SSRIS مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية	مُضادات الاكتئاب: TCAs مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات
البدء	سريع	بطيء	بطيء	بطيء
أعراض أولية متدهورة أعراض الامتناع	لا	نادرة	أحياناً (خاصة الهوس)	
الحادة	نعم (حوالي 30%)	لا	أحياناً	أحياناً
المزمنة	نعم (حوالي 10%)	لا	لا	لا
احتمال المُعاقرة	منخفض	صفر	صفر	صفر
التآثر مع الكحول التأثيرات الضائرة	ملحوظ	قليل		
تهدئة	نعم	لا	لا	بعض TCAs
نساوة	نعم	لا	لا	خفيف
قلبية وعائية	لا	لا	لا	نعم
معدية معوية	لا	خفيف	نعم	لا
جنسية	لا	لا	نعم	لا
اكتئاب	أحياناً	لا	لا	لا
المأمونية النسبية للجرعات المفرطة	نعم	نعم	نعم	لا

اضطراب الكرب التالي للرضح

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)

تتبع الأعراض المميزة التعرض لحادثة كربية رضحية. يتضمّن ذلك تكرر المعاناة المستديمة للحادثة الرضحية، واستمرار اجتناب المنبهات المترابطة مع الرضح والخدر (النمل numbing) العام في الاستجابة واستدامة أعراض التيقظ المتزايدة. وعادة ما يتضح أثناء أخذ القصة المرضية الارتباط مع الحادثة. يُميز PTSD عن اضطراب الكرب الحاد باستدامته إذ تبدأ أعراض الأخير خلال 4 أسابيع. عادة ما يترافق الاكتئاب مع اضطراب الكرب التالي للرضح PTSD ويجب أن يستفسر عن ذلك من القصة المرضية.

المعالجة Treatment كانت البحوث فيها ضعيفة وثمّة بعض التجارب القليلة ذات الشواهد. وجميعها على الأغلب تجارب مفتوحة أجريت على عدد صغير من المرضى بعد فترة طويلة من التعرض للمسبب. وقدمت التقارير مجالاً واسعاً من الأدوية التـــي تقدم بعض المنفعة وهذه تتضمن البنـــزوديازبينات، وTCAs وMAOIs؛ رخّص الباروكسيتين (SSRI) (20 – 50 ميلي غرام/ يومياً فموياً) الآن لهذا الاستطباب في المملكة المتحدة. يجب أن تكون المعالجة المباشرة المفضلة بعد العارض incident بمساق قصير من مركب بنـــزوديازيبين لتحسين النوم، والمساعدة في تصغير تجربة الأداء النفسي للرضح الذي قد يؤدي إلى استمراريته. يبدو أن المعالجة المديدة مستطبة بالجرعات المستعملة نفسها في اضطرابات القلق.

اضطراب الكَرْب الحاد/اضطراب الإحكام

ACUTE STRESS DISORDER/ADJUSTMENT DISORDER

يعدُ اضطراب الكرب الحاد قلقاً وهو استجابة إلى كرب حديث مفرط جداً. وقد يكون في بعض النواحي تفاعلاً طبيعياً ومفهوماً لأي حدث، وإن المشكلات المترابطة معه ليست فقط الضائقة الوخيمة والأسباب المقلقة ولكن قد يتطور أيضاً الاختطار إلى حالة مستديمة.

المعالجة Treatment يستعمل البنـــزوديازبين لمدة قصيرة وهو الأسلوب المفضل في معالجة القلق الغامر (الهائل) overwhelming الذي يجب أن يخضع للمراقبة. يفرج الدواء بصفة خاصة القلق واضطراب النوم المرافقين. إن أوكسازيبام oxazepam (60 – 120 ميلي غرام/يومياً عن طريق الفم) هو دواء بطيء في بدء التأثير ويسبب اعتماداً وانسحاباً أقل ويُفضّل عن الأدوية التـــي تدخل إلى الدماغ سريعاً مثل الديازيبام واللورازيبام يجد بعض المرضى صعوبة في الانقطاع عن البنـــزوديازيبين، لذا يجب الاحتفاظ باستعمالها للمصابين بالضائقة القصوى التـــي تعرقل الاستراتيجيات الطبيعية للتلاؤم.

اضطراب القلق المتعمم

GENERALISED ANXIETY DISORDER (GAD)

إن الملمح الأساسي لهذه الحالة هو القلق المزمن. يبدو أن بؤرة القلق غالباً ما تكون مبتذلة trivial مثل إجراء العمل المنـــزلي أو التأخر عن المواعيد، التـــي تكون منيعة على المريض. غالباً ما يرتبط القلق مع الأمراض الأخرى، التـــي تتضمن التململ، والصعوبة في التركيز، والهيوجية، والتوتر العضلي والاضطراب في النوم. يعدُ مَسَاق الاضطراب نموذجياً مزمناً مع سَورات في أزمنة الكرب، التـــي غالباً ما تترابط مع الاكتئاب. إن طبيعتها المزمنة وزيادة سوئها في أزمنة الكرب تساعد على تمييز GAD عن القلق في شكل نوب الهلع النوائية المترابطة مع القلق المبكر (اضطراب الهلع). يجب استبعاد فرط الدرقية ونفي التسمم بالكافيين.

المعالجة Treatment. شوهد تاريخياً بأن *البنـــزوديازبينات* أكثر العلاجات فعالية في اضطراب القلق المتعمم، فهي تنقص القلق بسرعة وتحسن النوم والأعراض الجسدية. ولذا يفضل المريض استعمالها ولكن الطبيعة المزمنة لاضطراب القلق المعمم GAD ترفع قضايا مدة المعالجة والتحمل والاعتماد وتفاعلات السحب.

بُوسبيرُون Buspirone ليس له علاقة بنيوية مع مزيلات القلق الأخرى، وكان أول عامل غير بنـــزوديازبينـــي تتوضح نجاعته في اضطراب القلق المتعمم. وطرز فعله غير واضحة، على الرغم من معرفتنا أنه يكبت انتقال 5HTA عبر

التنشيط الانتقائي للمفاعل التثبيطي السابق للمشبك لمادة 5HTA. يمتلك البوسبيرون عمراً نصفياً يعادل 7 ساعات، ويستقلب في الكبد، ويمتلك مستقلبات فعّالة يمكن أن تتراكم في خلال أسابيع. يفضّل إعطاؤه مرتين يومياً، بمجال عادة ما يتراوح بين 15 – 30 ميلي غرام فموياً، ولا يتجاوز 45 ميلي غرام يومياً.

يعدُ البوسبيرون أقل فعالية من البنـــزوديازبينات وأبطأ منها ولا يُحسن النوم، ولا ينفع في أعراض سحب البنـــزوديازيبين. أما ميزته فهي عدم التسبب بالاعتماد أو بتفاعلات السحب ولا يتأثر مع الكحول. يبدو أن البوسبيرون أقل فعالية عند المرضى الذين أخذوا مسبقاً البنـــزوديازبينات ولذا ربما يفضّل استعمالها عند المرضى الساذجين naïve patients على البنـــزوديازيبين. وأما سيئته فهي أنّ تأثيره المزيل للقلق يتأخر لأسبوعين أو أكثر.

يمكن أن تتضمن *التأثيرات الضائرة* الدوخة، والصداع، والعصبية، والإثارة، والغثيان، وتسرع القلب والنعاس.

الباروكسيتين والفينلافاكسين Paroxetine (SSRI) and venlafaxine (SNRI) هما فعالان (ومرخصان من أجل اضطراب القلق المعمَّم GAD في المملكة المتحدة) وقد تبين أن TCAs تمتلك بعض المنفعة. تمتلك هذه الأدوية بدء فعل أبطأ من البنـــزوديازبينات، وأقل تحملاً ولكن تسبب مشكلات أقل من الاعتماد والسحب.

لا تعد الاستجابة المتأخرة في اضطراب القلق المتعمم حاسمة critical كما في القلق الحاد للوضع acute situational anxiety، ويمكن البدء بالبوسبيرون لمدة 6 – 8 أسبوع بمقدار 30 ميلي غرام على الأقل يومياً (خاصة عند المرضى السُذج على البنـــزوديازبين). ويزداد على 2 – 3 أسابيع لتقليل الأفعال غير المرغوبة؛ يجب تحذير المرضى بأن لا يتوقعوا منفعة فورية. يجب أن يتلقى المرضى الذين لم يستجيبوا دواءً مضاداً للاكتئاب (SSRI أو الفينلافاكسين) لمدة 6 – 8 أسبوع بالجرعة العلاجية الكاملة. ثمة بعض المرضى الذين يفشلون في الاستجابة بمن فيهم الذين لديهم تاريخ طويل من استعمال البنـــزوديازيبين. قد يكون البنـــزوديازيبين الدواء الوحيد الذي يزود بتفريج للحالات المقاومة ويمكن استعماله كمعالجة وحيدة.

مدة المعالجة The duration of therapy تعتمد على طبيعة العلّة المُستَبْطَنَة. فإذا كانت الأعراض متقطعة، وتظهر بالأوضاعِ المُحرضَة للقلق، فقد يكفي الاستعمال المتقطع للبنـــزوديازيبين (لبضعة أسابيع). يتطلب GAD على نحو أكثر نموذجية معالجة لمدة أكثر من 6 – 8 أشهر مع السحب التدريجي للمداواة بعد ذلك. وهذا قد يكفي، ولكن قد يعانـــي بعض المرضى من قلق وخيم متواصل (دون هدأة) ويكون الملاذ الأفضل هو المعالجة الصائنة المزمنة بالبنـــزوديازيبين (المضاهئات analogous المديدة المفعول المستعملة في الصرع). إن مثل هذا الإشراف السريري لاستعمال البنـــزوديازيبين يعدُ مبرراً لأنه بدون المعالجة، غالباً ما سيستمد المرضى ارتياحهم من الكحول الذي يعد مزيلاً للقلق ومتيسراً لهم على نحو واسع ومتوفراً بسهولة.

الرُهاب النوعي Specific phobia

الرُهاب النوعي هو خوف محدد بموضوع معين أو حالة معروفة، على سبيل المثال الخوف من العناكب، أو الخوف من الطيران. لا يشك عادة في التشخيص. يكتنف المساق العلاجي من قبل مُعَالِج مُدَّرب التعرّضِ المندرج للمنبهات المُخيفة وهذا يعد معالجة مختارة ويمكن أن تكون فعّالة بشدة. ولكن قد تولد مثل هذه المعالجة بطبيعتها قلقاً وخيماً وربما يُسمح *بالبنـــزوديازيبين* عند المرضى الخاضعين تماماً للمعالجة.

الاضطراب الوسواسي القهري
Obsessive-compulsive disorder (OCD)

يمتلك الاضطراب الوسواسي القهري مكونين رئيسيين هما:

- تكرار الأفعال أو الأفكار التـــي تكون لا إرادية، وتتميز بأن المصابين يولدونها في أدمغتهم ولكنهم لا يحفظونها في عملياتهم الفكرية الاعتيادية أو قيمهم، ولهذا فهي مزعجة جداً.
- القلق المُحرض بحدوث مثل هذه الأفعال أو الأفكار.

غالباً ما يبدأ الاضطراب الوسواسي القهري متأخراً في مرحلة المراهقة ويأخذ مَساقاً مزمناً واسع الانتشار إذا لم يعالج. يرتبط الاضطراب الوسواسي القهري الذي يبدأ متأخراً في الحياة مع اضطرابات وجدانية أو مع القلق. غالباً ما تخف الأعراض باختصار إذا أُخِذ الفرد إلى بيئة جديدة.

المعالجات Treatments تتضمن معالجة سلوكية معرفية وSSRI أو *كلوميبرامين clomipramine* (أي مضاد اكتئاب يعزز الوظيفة السيروتونينيّة)، يستعمل بجرعة عالية لفترات أطول من الاضطرابات الاكتئابية. يمكن أن تستعمل مُضادات الذهان اللانموذجية بجرعة منخفضة والبنـــزوديازبينات بنجاح لزيادة SSRIs إذا لم تكن فعّالة تماماً، خاصة عند المصابين بالعَرّات tics (تقلص متكرر معتاد في عضلات محددة). لا تزال الجراحة النفسية psychosurgery تستعمل أحياناً من أجل الحالات الوخيمة والمعندة على المعالجة. تعدُ السبل الدماغية المستهدفة من قبل الجراح على نحو مثير للاهتمام هي تلك التـــي تظهر شذوذات الصورة العصبية (PET) في دراسات اضطراب الوسواس القهري كما في السبل العقدية القاعدية basal ganglia/ الجبهية الحجاجية orbit-ofrontal.

تعليقات عامة على المعالجة الدوائية لاضطرابات القلق

GENERAL COMMENTS ON DRUG TREATMENT FOR ANXIETY DISORDERS

إن *الجرعة الفعّالة* من مضاد الاكتئاب المستعملة في القلق عموماً أكبر من الجرعة ذات التأثير المضاد للاكتئاب وتأخذ مدة أطول لظهور التحسينات (على الأقل 4 – 8 أسابيع مقارنة مع 2 – 3 أسابيع في الاكتئاب). يجب أن يداوم المريض على الجرعة العالية التـــي يستطيع تحملها لمدة 8 أسابيع على الأقل قبل تبديل المداواة. يعدُ تثقيف المريض حاسماً للحصول على التعاون.

غالباً ما تكون مدة *المعالجة موضوعاً* مثيراً للجدل. تعدُ اضطرابات القلق (بعيداً عن التفاعل الحاد للكرب المحدود ذاتياً) حالات مزمنة قد تتطلب معالجة كالتـــي استعملت في الاكتئاب. قد يحتاج المرضى بالنوبة الأولى للمداواة لمدة ستة أشهر على الأقل، وتسحب على مدى 4 – 8 أسابيع إذا كانوا بحالة جيدة. قد يحتاج المرضى المصابون بالعِلّة الناكسة معالجة لمدة 1 – 2 سنة لجعلهم قادرين على التعلم ووضعهم في مكان ملائم للأساليب السيكولوجية لمشكلاتهم. تستمر العلل في العديد من الحالات طوال العمر وتعد المعالجة الصائنة المزمنة مُبررة إذا سببت تحسناً هاماً في عافيتهم ووظائفهم. ربّما تكون توليفة من الأدوية مع الأساليب السيكولوجية أنفع ولاسيما في الحالات المقاوِمة.

اضطرابات النوم Sleep disorders

النوم الطبيعي NORMAL SLEEP

يقضي البشر حوالي ثلث وقتهم في النوم ولكننا لا نفهم تماماً لماذا ننام. النوم هو حالة من عدم الفعّالية تترافق مع فقد الوعي ونقص ملحوظ في الاستجابة للمنبهات البيئية. عندما يسجل مخطط كهربية الدماغ (EEG) والمتغيرات الفيزيولوجية الأخرى مثل نشاط العضلات وحركات العين أثناء النوم (تسمى هذه الطريقة polysomnography)، يظهر طراز النوم الذي يتألف من خمس مراحل مختلفة. يختلف هذا الطراز من شخص إلى آخر، ولكن غالباً ما يتألف من 4 أو 5 دورات من النوم الهادئ المتناوب مع نوم تناقضي أو فاعل ذي حركات عينية سريعة (REM)، مع فترات أطول من النوم التناقضي في النصف الأخير من الليل. يعرف تمثيل هذه المراحل والدورات cycles بمرور الوقت بمخطط النوم hypnogram واستمد أحدها من شخص طبيعي في (الشكل 6.19) وصوِّر النوم التناقضي بباحات مظللة.

يُقسم النوم الهادئ quiet sleep إلى أربع مراحل، لكل منها مظهر مميز على مخطط كهربية الدماغ، يوجد خلالها ارتخاء مترقٍ في العضلات وتنفس منتظم أبطأ عند الوصول إلى المراحل الأعمق. تحدث أغلب مراحل النوم الأعمق في النصف الأول من الليل.

يتشابه مظهر مخطط كهربية الدماغ خلال النوم التناقضي paradoxical sleep بالاستيقاظ أو النُعاس. ثمة تنفس غير منتظم، وفقد تام للتوتر في العضلات الهيكلية وحركات طورية

متواترة ولاسيّما في العينين، تتضمن حركات متقارنة غالباً ما تكون جانبية ولكن قد تكون أيضاً عمودية (لذلك وضع مصطلح النوم ذو *الحركات العينية السريعة*)، تحدث معظم الأحلام في هذه المرحلة.

تختلف مدة النوم الإجمالي في اليوم ما بين 3 و10 ساعات في الأشخاص الطبيعيين، ووسطياً في الفئة العمرية 25 – 45 عام ما بين 7 و8 ساعات. يتناقص زمن النوم عند المسنين إلى حوالي 6 ساعات بعمر فوق 70 عام، مع ازدياد الغفوة (القيلولة napping) النهارية وتناقص أكثر في زمن النوم الليلي. تختلف كمية الزمن التـي تصرف في كل من المراحل الخمسة بين الأشخاص ولاسيّما مع العُمر مع موجة النوم البطيء التـي تكون أقل عند الأشخاص المسنين. يزداد عدد اليقظات awakenings بعد بدء النوم أيضاً مع تقدم العمر. يكون لدى الشخص الطبيعي عدة يقظات قصيرة خلال الليل، معظمها غير مُدرك كيقظات ما لم تستمر أكثر من حوالي دقيقتين. ربما لا يُلاحظ وعياً كاملاً ولكن قد يمتلك الشخص أفكاراً مختصرة أحياناً حول كم هو مريح أو كم هو سار أن يشعر بأنه لم يحن وقت النهوض حتـى الآن مع العودة المباشرة للنوم. إذا كان هناك بعض العوامل خلال الفترة القصيرة من الاستيقاظ التـي سببت القلق أو الغضب مثلاً ضجيج طائرة أو شخير القرين أو الرُعب من أنه مُستيقظ فقد يترقى إلى اليقظة الكاملة وفرصة تذكره أكبر. تزداد شكوى الأشخاص من النوم غير المنعش كلما ازدادت أزمنة حدوث ذلك. يستعمل زمن النوم المنقضي كنسبة مئوية من زمن النوم في السرير كمقياس لكفاءة النوم sleep efficiency (96% من الحالة التـي تشاهد في الشكل 6.19).

إن أحد أشيع الطرق لتطور الأرق هو "بمراقبة الساعة" clock watching؛ يتحقق الأشخاص من الزمن عند الإيقاظ، ويتذكرونه ويكررون هذه الدورة في عدة أوقات من الليل. إن تذكر الزمن خلال الاستيقاظ العابر يعزز إدراك الأشخاص بالنوم السيء (عسير) (فترات من النوم في الوسط تكون مهملة) ويسبب الغضب والإحباط الذي يؤخر عودهم للنوم وقد يشجع فيما بعد على اليقظة.

أنماط اضطراب النوم

TYPES OF SLEEP DISORDER

مُيزت عدة أنماط لاضطراب النوم وكان تفريقها هاماً، ويُعطى هنا خلاصة بسيطة بالرجوع إلى DSM وICD أو ICD[4] ستوضّح المعايير التشخيصية بدقة.

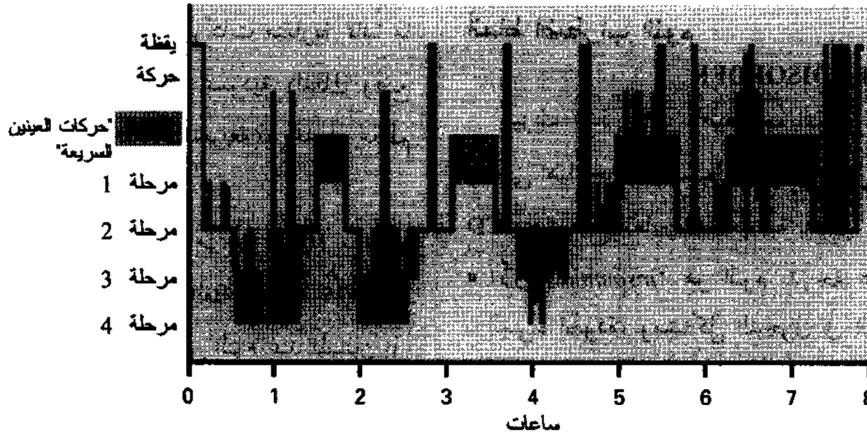
- *الأرق insomnia*: هو النوم بدرجة غير كافية، أو النوم السيء الجودة، ومشاكل الدخول في النوم (الأرق البدئي) أو البقاء في النوم (أرق المداومة) أو الاستيقاظ المبكر.
- *فرط النوم hypersomnia*: نُعاس نهاري مفرط.
- *خطَلُ النوم parasomnia*: يحدث عادة في الليل.
  الكوابيس.
  الذعرُ الليلي.
  المشي النومي.
  اضطراب سلوك حركات العين السريعة الريم REM.
- *أخرى*
  اضطراب النوم المُجدول (اضطراب النظم اليوماوي).
  متلازمة تململ الساقين.
  حركات الساق الدورية أثناء النوم.

الأرق Insomnia

يتميَّز الأرق بشكوى من النوم السيء poor sleeping، أو الصعوبة إما بابتداء النوم أو المحافظة على النوم خلال الليل. يمكن أن يحدث على نحو استثنائي في مَساق اضطراب فيزيائي (جسمي) كما في الألم، والاضطراب النفسي مثل الاكتئاب أو اضطراب النوم مثل انقطاع النَفَس النومي. يُعد الأرق عند نسبة كبيرة من المرضى اضطراباً يومياً أولياً ويسبب اعتلالاً اجتماعياً ومهنياً هاماً أو اعتلالاً في الباحات الأخرى الهامة وظيفياً. أظهر مسحٌ واحد نقائص مشابهة في جودة الحياة بسبب المؤرقات عند المصابين بالاضطرابات المديدة مثل السكري.

---

[4] DSM-IV: الرابطة النفسية الأمريكية (1994) الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (DSM-IV)، الطبعة الأولى للرابطة النفسية الأمريكية، واشنطن. رابطة اضطرابات النوم الأمريكية (1992) التصنيف الدولي لاضطرابات النوم: الدليل التشخيصي والترميز. التصنيف الدولي لاضطرابات النوم العاشر لمنظمة الصحة العالمية (1994) ICD-10-WHO تصنيف الاضطرابات النفسية والسلوكية.



الشكل6.19: مخطط النوم hypnogram الطبيعي

يمتلك حوالي 60% من المرضى المصابين بالأرق شذوذاً في النوم عندما يقاس بأسلوب موضوعي ولا يمتلك بقية المرضى شذوذاً يمكن قياسه في الوقت الحاضر، ومع ذلك فهم عاجزون عن إدراك أعراضهم كما هو الحال عندما يكون النوم قابلاً للقياس.

قد يترافق الأرق أو لا يترافق مع التعب النهائي ولكنه لا يترافق عادة مع نُعاس شخصانـي subjective sleepiness خلال اليوم. عندما تُقاس نزعة النوم في النهار بوسائل موضوعية (توقيت مخطط كهربية الدماغ النومي) فإن هؤلاء المرضى في الحقيقة يُعدون أقل نوماً من الأشخاص الطبيعيين.

يُحدد زمن الدخول في النوم بثلاثة عوامل، تحدث عند النائمين على نحو طبيعي وقت النوم. وتتضمّن (a) النَظْم اليوماوي، مثل ساعة الجسم الطبيعية في الوطاء التـي تؤدي إلى الراحة/النوم كجزء من دورة النوم – اليقظة، (b) الإرهاق (التعب) مثلاً الزمن منذ النوم الأخير، يكون عادة 16 ساعة و(c) انخفاض التيقظ النفسي والفيزيائي. إذا تمزقت disrupted إحدى هذه العمليات يصبح حينها ابتداء النوم صعباً، وقد دُرست هذه العوامل من قبل برنامج صحة النوم المعياري sleep hygiene program (راجع أدناه). إن الالتزام الصارم خلال المساق المبكر للأرق بمبادئ النوم الصحية وحدها قد تعيد طراز النوم السابق للمرضى ولكن تكون العمليات اليوماوية عند بعض المرضى أقل ثباتاً ولذا يعدُ هؤلاء أقل استعداداً لهذه الإجراءات.

يلخص (الجدول 7.19) العوامل المُؤرثة الأرق.

معالجة الأرق TREATMENT OF INSOMNIA

إن المعالجة في الوقت المناسب للأرق القصير الأمد ذات قيمة، إذ تقي من ترقي الحالة إلى الإزمان، ويصعب تخفيضها عند ذلك. تكون المعالجات السيكولوجية فعَالة وقد تكون المعالجة الفارماكولوجية إما غير ضرورية أو تستعمل كمساعدة قصيرة الأمد. تتضمن الأساليب ما يلي:

- معالجة أي سبب مؤرِّث (كما سبق).
- التثقيف حول العوامل (المثيرة = الزنادية) المؤدية للنوم وطمأنة المريض بأن النوم سوف يتحسن.
- توطيد نوم صحي جيد.
- مراعاة المداواة المنومة.

صحة النوم Sleep hygiene

- المحافظة على أوقات النوم والاستيقاظ بانتظام.
- إنقاص الغفوة (قيلولة napping) النهارية.
- التمرين النهاري (وليس الليلي) والتعرض لضوء النهار.
- اجتناب المنبهات والسجائر عند المساء.
- ترسيخ وقت معين للنوم – الارتخاء بعد النشاط wind down، قد يساعد شرب اللبن.
- اجتناب الانشغال بالتفكير بالمشكلات في السرير.
- يجب أن يكون السرير مريحاً وليس دافئاً جداً أو بارداً جداً.

الجدول 7.19: العوامل المؤرثة للأرق.

الفارماكولوجية

- الأدوية بدون وصفة مثل الكافيين أو الكحول. ينقص الكحول زمن بدء النوم ولكنه يمزق النوم لاحقاً في الليل. إن الاستهلاك المنتظم والمفرط يمزق استمرار النوم، يعدُ الأرق ملمحاً رئيسياً لسحب الكحول. يسهم المدخول المفرط من الكافيين والثيوفيلين وحتى شرب الشاي والقهوة أو الكولا أيضاً في الأرق.
- إن بدء المعالجة بمضادات اكتئاب محدَّدة، خاصة مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (مثل فلوكسيتين، فلوفوكساين) أو مثبطات قبط أحادي الأمين، ربما تبرء تمزق النوم بعد 3 – 4 أسبوع.
- تتضمن الأدوية الأخرى التي تزيد النشاط النورأدريني والسيروتونيني المنبهات مثل الأمفيتامين، والكوكايين والميثيل فينيدات ومحاكيات الودي مثل ناهض المستقبلة بيتا (β) الأدريني والسالبوتامول والمركبات المترابطة.
- سحب الأدوية المنومة: عادة ما يكون قصير الأمد.
- قد يمزق النوم المعالجة بمحصرات المستقبلة بيتا الأدرينية، ربما بسبب فعلها السيروتونيني، يفضل دواء محصر لبيتا يعبر الحائل الدموي الدماغي بصعوبة مثل الأتينولول atenolol.

نفسية: ينجم فرط التيقظ عن

- *الكرب*.
- الحاجة إلى ليلة يقظة مثلاً بسبب مرض الأقرباء أو الأطفال اليافعين.
- أن تكون *تحت الطلب on-call*.

الفيزيائية:

- *الألم*، إن التسكين الكافي للحالة يُحسن النوم.
- *الحمل*.
- *السعال* أو الأزيز، إن الضبط الكافي للربو مع الأدوية المنبهة قد تحسن (بطريقة متناقضة) النوم بإنقاصها الاستيقاظ الناجم عن عسرة التنفس.
- *الاضطرابات التنفسية والقلبية الوعائية*.
- *الحاجة للتبول*: قد يؤثر ذلك على توقيت المداواة المُدرة للبول.
- *الاضطرابات العصبية*: مثل السكتة، اضطرابات الحركة.
- *حركات الساق الدورية أثناء النوم* (نفضات متواترة أثناء النزول بعمق في النوم)، قلّما تنقص جودة النوم الشخصاني ولكن الأرجح أن يسسها الشخص القرين بالنوم.

طبية نفسية

- غالباً ما يمتلك المصابون *بالعلَل الاكتئابية* صعوبة الدخول في النوم عند الليل والشكوى من التململ، والتمزق وعدم الانتعاش في النوم، والاستيقاظ المبكر في الصباح. عندما يُحلل نومهم بوساطة polysommography، يكون لديهم زمن بدء النوم متطاولاً، وثمة نزعة للنوم ذي الحركات العينية السريعة الذي يحدث في الجزء الأول من الليل، مع نقص النوم الهادئ في الساعة الأولى وبعد بدء النوم وازدياد الاستيقاظ خلال الليل. قد يستيقظون في الصباح الباكر ويفشلون في العودة للنوم ثانية.
- قد تجعل اضطرابات القلق المرضى يشتكون من نومهم، إما بسبب نقص استمرارية النوم أو بسبب فترات طبيعية من الاستيقاظ الليلي حيث تكون بطريقة ما أقل تحملاً. تجعل هجمات الهلع الليلي المرضى خائفين من مغادرة النوم.
- سوف ينام المصابون باضطراب ثنائي القطب في الهوس الخفيف أو الطور الهوسي أقل من المعتاد وأحياناً يتبدل طراز نومهم الذي قد يكون تحذيراً مبكراً على نوبة وشيكة.

تمزق النَظْم اليوماوي Disruption of circadian rhythm

زيحان العمل، إرهاق السفر والروتين غير المنتظم الذي يسبب الأرق، لا يستطيع بعض المرضى النوم عندما يرغبون بذلك.

إنَ العامل الهام في المعالجة المديدة للأرق هو القلق حول النوم، الذي ينشأ من السلوك التكيفي مما يؤهب إلى ازدياد التيقظ والتوتر وقت النوم. ولذا تترافق غرفة النوم بعدم النوم وبأفكار سلبية تلقائية حول عملية النوم التــي تحدث عند المساء. تساعد المعالجة *السلوكية المعرفية cognitive behavioural therapy* في التعامل مع الأرق النفسي الفيزيولوجي ويعدُّ تثقيف المريض وصحة النوم تدبيراً "كما سبق" علاجاً مختاراً للأرق الأولي المديد. يُدرِّب معالجو السلوك المعرفي بطريقة خاصة على تبديل السلوك والأفكار حول النوم، مع التركيز الخاصِّ على تعلم سلوك تنافر النوم وتلقائية الأفكار السلبية وقت النوم. غالباً ما يكون توفر مثل هذه العلاجات محدوداً ولا يرحب بعض المرضى بها أو قد لا يتمكنوا من الاندماج مع تلك المعالجات.

قد تقوم المعالجة الدوائية بما يلي:

- تفرج الأرق القصير المدة عندما لا يمكن تحسين الأسباب المؤرثة.
- تقي من الترقي إلى مشكلة مديدة بتوطيد عادة النوم.
- تقطع الدائرة المعيبة للقلق حول النوم نفسه.

أدوية الأرق DRUGS FOR INSOMNIA

تفعل معظم الأدوية المستعملة في الأرق كناهضات agonists (راجع مستقبلة الغابا GABA) في مستقبلة $GABA_A$ – بنـــزوديازيبين وتمتلك تأثيرات أخرى عدا فعلها المهدئ المباشر التـــي تتضمن ارتخاء العضلات، واختلال الذاكرة والرنح، الذي قد يسبب اختلال إنجاز المهارات مثل قيادة السيارة driving. إن هذه الأدوية ذات بدء الفعل ومدة الفعل الواضحين تحدد فترة الليل الذي سيكون أكثر فعالية في الأرق وأقل عرضة للتأثيرات غير المرغوبة خلال اليوم. ربّما تصيب الأدوية التـــي تمتلك مدة فعل أطول الإنجاز الحركي النفسي، والذاكرة والتركيز، ولها أيضاً تأثيرات مزيلة للقلق ومرخية للعضلات.

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

يعدُّ الوصف العام للبنـــزوديازيبينات ملائماً هنا، مع أن استطباباتها تمتد بوضوح إلى خارج نطاق استعمالها كمنومات. إن جميع البنـــزوديازيبينات والأدوية الشبيهة بالبنـــزوديازيبين الحديثة مأمونة وفعّالة في الأرق، إذا اختير المركّب بالتوقيت الصحيح لبدء الفعل والإطراح. يجب الحذر، مع ذلك، عند وصفها للمصابين باضطرابات مرضية متزامنة مع اضطربات تنفس ذات علاقة بالنوم مثل متلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي (انظر أدناه) الذي يتفاقم بالبنـــزوديازيبينات. تظهر التدابير الموضوعية للنوم بأن البنـــزوديازيبينات تنقص زمن بدء النوم والاستيقاظ أثناء الليل؛ تعد التأثيرات الشخصانية لتحسن النوم أكبر عادة من التبدلات الموضوعية objective، قد يكون ذلك بسبب التأثيرات المزيلة للقلق (تكون الانتقائية منخفضة ما بين التأثير المزيل للقلق والتأثير المهدئ). تعتمد التبدلات الأخرى في هندسة النوم بدرجة ما على مدة الفعل، إذ تمتلك المركبات القصيرة الفعل جداً التأثير الأقل. كثيراً ما يتناقص النوم الخفيف جداً (مرحلة 1) وتزداد المرحلة 2 من النوم. تكبت الجرعات العالية من الأدوية المديدة المفعول الموجة البطيئة للنوم slow wave sleep جزئياً.

تسبب أحياناً المركبات الناهضة (المهدئة sedative) بالاستعمال الحالي *تأثيرات متناقضة paradoxical effects* مثل الاستثارة، والعدوانية وأفعالاً معادية للمجتمع. يمكن التخلص من هذه التأثيرات بتبديل الجرعة زيادة أو نقصاناً (كما في الكلوربرومازين في الحالة الوخيمة الحادة).

الـحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تعد البنـــزوديازيبينات فعّالة بعد إعطائها فموياً ولكنها تدخل إلى الدوران بسرعات مختلفة جداً وتعكس سرعة بدء تأثيرها، يعد البرازولام مثلاً alprazolam سريعاً، والأوكسازيبام بطيئاً (الجدول 8.19). يقوم الكبد باستقلاب هذه الأدوية إلى مستقلبات عاطلة، ولكن قد تنتج بعض المركبات مستقلبات فعّالة ذات عمر نصفي طويل يطيل فعل الدواء كثيراً، فالكلورديازيبوكسيد chlordiazepoxide، وكلورازيبات clorazepate والديازيبام جميعها مثلاً تشكل الديازيبام منـــزوع الميثيل desmethyldiazepam (عمره النصفي 80 ساعة).

الاستعمالات Uses. تستعمل البنـــزوديازيبينات في الأرق، والقلق، وحالات سحب الكحول، وتشنج العضلات الناجم عن عدة أسباب والتـــي تشمل الكزاز والتشنج المخي والصرع (كلونازيبام، راجع الفصل 20)، والتخدير والتهدئة من أجل التنظير الداخلي وتقويم نظم القلب cardioversion.

يحدد اختيار الدواء كمنوم ومزيل للقلق من خلال خواصه الحرائكية الدوائية (راجع الجدول 8.19).

الجرعات Doses تعطى الجرعات الفموية كمزيلات للقلق مع استطباباتها (انظر أعلاه) ويظهر (الجدول 8.19) الجرعات الفموية للمنومات، المستحضرات القابلة للحقن injectable preparations.

- مستحضرات وريدية، مثل الديازيبام diazepam 10 – 20 ميلي غرام، يعطى 5 ميلي غرام في وريد كبير (الحفرة أمام المرفق) للتخفيف من الختار: قد تكرر الجرعة مرة كل 10 دقائق في الحالة الصرعية أو كل 4 ساعات، يعدُ الميدازولام midazolam بديلاً قصير الفعل في القلق الحاد الوخيم أو الهياج ويستعمل من أجل التنظير الداخلي مثلاً. تعاير الجرعة حسب الاستجابة مثل تدلي الأجفان، والكلام، والاستجابة للأوامر.
- يمتص الديازيبام بالحقن العضلي بطريقة غريبة وقد يكون أبطأ في فعله من الجرعة الفموية، ويمتص اللورازيبام والميدازولام بطريقة أسرع.

التحمل Tolerance لا يبدو أن تحمل *التأثيرات* المزيلة للقلق هو مشكلة بحد ذاته. وهذا الوضع ليس واضحاً في اضطرابات النوم؛ أظهرت الدراسات على جودة النوم الشخصانـــي subjective sleep quality وجود تحمل للنجاعة ولكن تشير حوالي نصف الدراسات الموضوعية objective (لمخطط كهربية الدماغ EEG) إلى تناقص هذه التأثيرات بعد 4 – 8 أسبوع، مما يدل على تطور التحمل. يُقال أن ضرورة تصعيد الجرعة نادرة في اضطرابات النوم.

الجدول 8.19: خصائص الأدوية المستعملة في الأرق.

	تعمل على نحو انتقائي على تعزيز الغابا GABA	بدء سريع	العمر النصفي (ساعات)	الجرعة المعتادة (فموياً) ميلي غرام	تأثيرات نمائية خُمَار Hangover	المأمونية Safety
زوبيكلون Zopiclone	√	+	6 – 3.5	7.5	نعم؟	√
زولبيدم Zolpidem	√	++	3 – 1.5	10	لا	√
زاليبلون Zaleplon	√	++	2 – 1	10	لا	√
تيمازيبام Temazepam	√		12 – 5	20	نعم؟	√
لورازيبام Lorazepam	√		13 – 5	1	نعم؟	√
لورميتازيبام Lormetazepam	√	+	10 – 8	1	نعم؟	√
نيرتازيبام Nirtazepam	√	+	48 – 20	10 – 5	نعم	√
لورازيبام Lorazepam	√	+	20 – 10	1 – 0.5	نعم	√
ديازيبام Diazepam	√	+	60 – 20	10 – 5	نعم	√
أوكسازيبام Oxazepam	√	+	20 – 5	– 15	نعم	√
ألبرازولام Alprazolam	√	+	20 – 9	0. 5	نعم	√
كلونازيبام Clonazepam	√	+	50 – 18	1 – 0.5	نعم	√
هيدرات الكلورال بيتاين الكلورال Chloral hydrate Chloral betaine	×	+	12 – 8	1 – 0.7	نعم؟	x
كلوميثيازول Clomethia zale	x	+	8 – 4	192	نعم	x
باربيتيورات Barbiturates	x	+			نعم	x
بروميثازين promethazine	x		14 – 7	25	نعم؟	√/x

* يمكن أن تؤخذ خلال الليل، قبل أكثر من 5 ساعات لقيادة المركبة.

الاعتماد Dependence. أظهرت البحوث على كل من الحيوان والإنسان بأن المستقبلات الدماغية تبدل من خصائص استجابتها للمعالجة المزمنة بالبنـــزوديازيبينات، ولذا سوف تأخذ زمناً للعودة إلى مستويات ما قبل المداواة بعد إيقاف المداواة. تختلف ملامح السحب والاعتماد. ثمة نوع شائع من الاعتماد السيكولوجي مبنـــي على حقيقة أن المعالجة تعمل على إنقاص قلق المرضى واضطراب نومهم ولذا فهم لا يرغبون بإيقاف المعالجة. قد يكون هناك نكس إذا أوقفوا المداواة، حيث تعود الأعراض الأصلية، وتوجد أعراض *ارتدادية rebound*، ولاسيما بعد إيقاف المنومات، حيث تسيء لاضطراب النوم لليلة أو ليلتين، مع اختفاء بدء النوم الأطول وازدياد الاستيقاظ أثناء النوم الذي يكون شائعاً. توجد في اضطرابات القلق بضعة أيام من ازدياد القلق والعصبية edginess التـــي تبرأ بعدها، على نحو محتمل عند 10 – 20% من المرضى. يندرُ وجود *متلازمة الامتناع withdrawal syndrome* الأطول التـــي تتميز بظهور أعراض لم يعانَ منها سابقاً مثل الهياج، والصداع، والدوخة، والهيوجية، والتعب، وتبدد الشخصية، وفرط الحساسية للضوضاء والمنبهات الإبصارية. تتضمّن الأعراض الفيزيائية الغثيان، والقيء، والمغص العضلي، والتعرق، والضعف، والألم العضلي أو النفضان والرنح. قد يسبب السحب المفاجئ للجرعات العالية المطولة التخليط، والهذيان، والذُهان والاختلاجات. تتحسن هذه المتلازمة باستئناف المداواة ولكن تبرأ في خلال أسابيع، وتدوم عند عدد قليل من المرضى، وقد خضع هؤلاء المرضى لكثير من الأبحاث مع التركيز الرئيسي على عواملهم الشخصية والمعرفية.

السحب Withdrawal يجب أن تسحب البنـــزوديازيبينات تدريجياً بعد 3 أسابيع على الأقل من الاستعمال، ولكن يجب أن يكون السحب بطيئاً جداً عند المرضى مديدي الاستعمال، مثلاً، حوالي 0.125 (8/1) من الجرعة كل أسبوعين، على أن ينتهي خلال 6 – 12 أسبوع. يجب أن يكون السحب بطيئاً إذا حدثت أعراض ملحوظة وقد يفيد استبدالها بدواء ذي عمر نصفي طويل (ديازيبام) لتصغير التموجات السريعة في التراكيز البلازمية. قد يسبب التخلي abandonment عن الجرعة الأخيرة مضايقة خاصة. قد يُساعد السحب في الحالات الصعبة بالاستعمال المتزامن مع مضاد الإكتئاب.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. إضافة لما سبق، يمكن أن تصيب البنـــزوديازيبينات الذاكرة والتوازن. قد ينشأ الخطر عند قيادة السيارات أو العمل على الماكينات بسبب النساوة واعتلال الوظيفة الحركية النفسية بالإضافة إلى النوم (حذِّر المريض). تحدث النساوة amnesia للأحداث بعد إعطاء الدواء بجرعات وريدية عالية من أجل التنظير الداخلي، والجراحة السنية (مع البنج الموضعي) وتقويم نظم القلب، وقد تكون النساوة في مثل هذه الحالات هبة من الله[5].

قد تعانـــي النساء (واحدة من كل 200) من تخيلات جنسية sexual fantasies تشمل الاعتداء الجنسي بعد استعمال جرعات كبيرة من البنـــزوديازيبين في بعض الجراحات السنية، مما سبب مساءلة قانونية للعاملين الصحيين الذكور. ولقد وجدت المحكمة صعوبة بالغة في تقرير من تصدق. و لم تقع مثل هذه التهم charges من قبل الرجل ضد المرأة.

قد تحدث أحياناً تأثيرات سلوكية تناقضية (راجع ما سبق) واضطرابات إدراكية. قد يحدث الصداع، والدُوام giddiness، وانزعاج السبيل الهضمي، والأطفاح الجلدية ونقص الشبق libido. تعدُ التفاعلات العكوسة خارج الهرمية بالفلومازينيل flumazenil نادرة.

البنـــزوديازيبينات أثناء الحمل Benzodiazepines in pregnancy. لم يعرف بالتأكيد أن هذه الأدوية مأمونة، وبالحقيقة فإن الديازيبام يعدُ ماسخاً عند الفئران. لذا يجب اجتناب الأدوية في الحمل المبكر بقدر الإمكان. يجب تذكر أن المأمونية في الحمل ليست فقط مسألة اجتناب الوصفات بعد

---

[5] على الرغم من أن رجلاً لطيفاً سوياً يُعتقد بأنه كان مستلقياً عندما أُخبر أن تنظيره الداخلي قد أُنجز. قام بالاعتداء على طبيبه وهدأ بالتنظير التانـــي. كان مرتبكاً جداً فيما بعد، واعتذر على نحو متكرر (Lurie Y et al 1990. Lancet 336: 576). اشترى مريض آخر بعد العمل الجراحي السنـــي قطعة عاج صينية ثم أدان زوجته لاحقاً بالتبذير.

حدوث الحمل ولكن النساء قد يصبحن حوامل في خلال المعالجات المديدة. تعبر البنـــزوديازيبينات المشيمة ويمكن أن تسبب اضطراب نظم قلبـــي جنينـــي ونقص توتر عضلي وصعوبة في الرضاعة، وانخفاض الحرارة وخموداً تنفسياً عند الوليد.

التآثرات Interactions. جميعها تؤيد تأثيرات الكحول والمخمدات العصبية الأخرى، وربما تفاقم جميعها صعوبات التنفس الذي يكون مسبقاً مشكوك فيه مثل انقطاع النفس الانسدادي النومي.

الجرعة المفرطة Overdose. تعد البنـــزوديازيبينات مأمونة بوضوح في الجرعة المفرطة الحادة وتُحرض الجرعة العلاجية × 10 النوم حيث يستطاع بسهولة إيقاظ الشخص منه، وقد قيل أنه لا توجد حالة مسجلة معول عليها حول وفاة من أخذ البنـــزوديازيبين وحده من قبل شخص ذي صحة فيزيائية جيدة (ولاسيّما التنفس)، وهذا يشير بوضوح إلى سلامتها safety (منسب علاجي عالي)؛ حتـــى كان هذا البيان حقيقياً بدرجة مطلقة، فإن الموت يجب أن يكون نادراً جداً. ولكن حدثت الوفيات من توليفات combinations مع الكحول (توليفة شائعة عند الأشخاص الذين يقومون بالانتحار) وفي مضاعفات فقد الوعي المطولة. يعاكس الفلومازينيل Flumazenil تأثيرات البنـــزوديايبين ويفيد في التشخيص والمعالجة (انظر أدناه).

تيمازيبام Temazepam هو أحد أنواع البنـــزوديازيبين وكان حتـــى فترة قريبة المنوم الأكثر شعبية، على شكل كبسولة مملوءة بسائل هلامي لين soft gel liquid-filled capsule وكانت سهلة الحقن، وقد جرت معاقرته abused كثيراً مما أدى لسحب المستحضر. يصنّف التيمازيبام الآن كدواء مُضبَّط controlled drug، ويتوفر كأقراص مع زمن امتصاص ومدة فعل أطول بكثير مما يجعل تأثير الخُمار hangover أكثر احتمالاً. وبالتالي لم يعد يوصف كثيراً.

مُناهض البنـــزوديازيبين: الفلومازينيل Benzodia-zepine antagonist: flumazenil هو مناهض تنافسي لمستقبلات البنـــزوديازيبين وقد يمتلك بعض الأفعال الناهضة، أي، ناهض الجزئي. تتضمن استعمالاته السريرية معاكسة التهدئة بالبنـــزوديازيبين بعد التنظير الداخلي وفي طب الأسنان والعناية المكثفة. يصبح المريض المهدأ بشدة يقظاً في 5 دقائق. عمره النصفي 1ساعة أقصر من عمر معظم البنـــزوديازيبينات (راجع الجدول 8.19)، لذا قد يُحتاج لإعطائه الوريدي المتكرر. وتحتاج فترة الإفاقة للإشراف خشية عودة التهدئة؛ إذا استعمل في الجراحة النهارية day surgery لابدَّ من إخبار المرضى بعدم قيادة السيارة إلى المنـــزل. تعطى الجرعة 200 مِكروغراماً بالحقن الوريدي على مدى 15 ثانية وتتبع بحوالي 100 مِكروغرام على مدى 60 ثانية عند الضرورة، لتصل إلى الجرعة العظمى وهي 300 – 600 مِكروغرام. يفيد الفلومازينيل في تشخيص التسمم الذاتـــي وفي معالجته أيضاً، حيث يعطى 100 – 400 مِكروغرام بتسريب وريدي مستمر ويضبط حتـــى اليقظة.

تتضمن *التأثيرات الضائرة* للفلومازينيل القلق والنوب عند المصابين بالصرع المعالجين بالبنـــزوديازيبين وتورث متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين. ونادراً ما يتحرض القيء.

بوسبيرون Buspirone (راجع ما سبق).

المُنَومات غير البنزوديازيبينة التي تفعل على مُستَقبِلَة البنزوديازيبين

Nonbenzodiazepine hypnotics that act at the $GABA_A$-benzodiazepine receptor

رغم أن هذه المنومات ليست ذات قرابة بنيوية مع البنـــزوديازيبينات إلا أنها تؤثر على مُعقد مُستَقبِلة كبير الجزيئات ولكن في مقرات مختلفة عن مقرات البنـــزوديازيبينات؛ يمكن أن تُحصر تأثيراتها بالفلومازينيل، المناهض للمستقبلة. تعد الأدوية التالية الموصوفة فعالة كلها في الأرق، وتميل قليلاً لإحداث التحمل والأرق الارتدادي وأعراض السحب واحتمال المعاقرة ولكن ثمة معطيات قليلة عن تأثيراتها في الدراسات طويلة الأمد.

الزوبيكلون Zopiclone له بنية سيكلوبيرولونية cyclo-pyrrolone ويمتلك بدء تأثير سريع (حوالي الساعة) ويدوم 8 – 6 ساعات، مما يجعله دواءً فعّالاً في المعالجة البدئية والصائنة

للأرق. قد يسبب عند سحبه مشكلات أقل من البنـــزوديازيبينات. تطول مدة فعله عند المسنين وفي قصور الكبد. يعانـــي حوالي 40% من المرضى من مذاق قلوي معدنـــي metallic aftertaste. يجب الحرص بالمداواة المصاحبة التـــي تصيب السبيل الاستقلابـــي (راجع الجدول a2.19). تعادل جرعته 3.75 – 7.5 ميلي غرام فموياً.

الزولبيديم Zolpidem يمتلك بنية تشبه إيميدازوبيريدين imidazopyridine وبدء فعل سريع (30 – 60 دقيقة) ومدة فعل قصيرة، يمتلك المرضى فوق عمر 80 عاماً تصفية أبطأ لهذا الدواء.

زاليبلون Zaleplon هو بيرازولوبيريميدين pyrazolo-pyrimidine، يمتلك بدء فعل سريع ومدة فعل قصيرة. أظهرت الدراسات على الإنجاز الحركي النفسي عند المتطوعين volunteers بأنه لا يمتلك تأثير على المهارات الحركية النفسية، بما فيها مهارات السياقة عندما أخذ قبل 5 ساعات من الاختبار. يعنـــي ذلك أنه يمكن أخذه خلال الليل (حتـــى عند المرضى الذين يحاولون الدخول في النوم لزمن طويل أو يستيقظون خلال الليل ولا يستطيعوا العودة للنوم) دون تأثير خُماري hangover.

أدوية أخرى تفعل على مُستَقبَلة البنزوديازيبين
OTHER DRUGS THAT ACT ON THE GABA$_A$ BENZODIA-ZEPINE RECEPTOR

تعزز هيدرات الكلورال والكلوميثيازول والباربتيورات أيضاً وظيفة الغابا GABA ولكن تمتلك جرعاتها العالية قدرة إضافية مباشرة على فتح قناة الكلوريد الغشائية (راجع الشكل 4.19)؛ قد يؤدي هذا إلى خمود تنفسي مميت محتمل ويشرح منسبها العلاجي المنخفض. لهذه الأدوية أيضاً نزعة للمعاقرة abuse وسوء الاستعمال misuse وتعدُ خطاً ثانياً للمعالجات second-line treatments.

هيدرات الكلورال Chloral hydrate يمتلك بدء تأثير سريع (30 – 60 دقيقة) ومدة فعل 6 – 8 ساعات. وهو طليعة دوائية، يستقلب بسرعة بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول إلى ثلاثي كلوروإيثانول trichloroethanol المنومِ الفعّال (عمره النصفي 8 ساعات). يعدُ الكلورال خطيراً في الفشل الكبدي والكلوي ويفاقم القرحة الهضمية. لا يتوقع التآثر مع الإيثانول إذ يُستَقلَب كل منهما بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول. يبدو كذلك أن الإيثانول يُحرض تشكل ثلاثي كلوروإيثانول الذي يصل إلى تراكيز بلازمية أعلى إذا أُعطي بالتزامن مع الكحول ويزيد التهدئة. إن التريكلوفوس Triclofos (Tricloryl) والبيتايين كلورال (Welldorm) مركبان متقاربان.

الكلوميثيازول Clomethizole ذو علاقة بنيوية مع الفيتامين B1 (الثيامين thiamine) وهو منوِّم، مهدئ ومضاد للاختلاج. هو بالمقارنة خال من الخُمار hangover؛ قد يسبب التهيج الأنفي والعُطاس. يحدث اعتماداً ويجب استعماله لمدة وجيزة دائماً. يخضع عند إعطائه الفموي للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي first-pass metabolism (الذي يكون معيباً عند المسنين والمصابين بضرر كبدي كحولي فيكون لدى هؤلاء تراكيز بلازمية ذروية أعلى)، ويعادل عمره النصفي 4 ساعات (مع تفاوت عند المسنين أكبر مما هو عند الفتيان)، يمكن إعطاؤه أيضاً حقناً داخل الوريد.

الباربيتيورات Barbiturates تمتلك منسباً علاجياً منخفضاً، فقد تعرض مثلاً جرعة مفرطة صغيرة نسبياً الحياة للخطر، وتسبب الاعتماد أيضاً وهي من الأدوية الشعبية التـــي كان يتم معاقرتها. يعد استعمال الأدوية المتوسطة المفعول (أميلوباربيتال amylobarbital، البوتوباربيتال butobarbital، والسيكوباربيتال secobarbital) محدوداً الآن للأرق الوخيم المعند عند المرضى الذين *يأخذون مسبقاً* الباربيتيورات (يجب اجتنابها عند المسنين). يستعمل الفينوباربيتال phenobarbital المديد المفعول في الصرع (راجع فصل 20)، ويستعمل الثيوبينتال thiopental في التخدير (راجع الفصل 18). قد تمتلك الجرعة المفرطة التالية للتسمم الذاتـــي بالباربيتيورات المنوِّمة ملامح وخيمة تتضمن نقص ضغط الدم (الذي قد يؤدي إلى الفشل الكلوي)، وانخفاض الحرارة، والخمود التنفسي والغيبوبة. قد تكفي الإجراءات الداعمة بالسوائل الوريدية لإعادة الضغط الوريدي المركزي ونتاج القلب بالنتيجة، إذا فشل ذلك، يستعمل دواء ذو تأثير على

التقلص العضلي القلبي (راجع الفصل 22). يُحسِّن حجم البول الجيد (مثلاً 200 ميلي لتر/ساعة) إطراح الدواء. تعجّل قلونة البول نزع الفينوباربيتال (حمضي، $pK_a = 7.2$) كما تعمل الجرعات المكررة من الفحم النباتي المنشط activated charcoal. قد يُحتاج إلى الإرواء الدموي haemoperfusion أو الديال dialysis في حالات خاصة وخيمة ومُعقدة.

أدوية أخرى تُستعمل في الأرق
Other drugs used in insomnia

مُضادات الهيستامين Antihistamines. تحتوي معظم علاجات النوم المسجلة الملكية proprietary (المتاحة دون وصفة) على مُضادات الهيستامين. يمتلك البروميثيازين (فنـــرغان) Promethiazine مدة بدء بطيئة (1 – 2 ساعة) ومدة فعل طويلة (عمره النصفي 12 ساعة). وينقص بدء النوم والاستيقاظ خلال النوم بعد جرعة مفردة ولكن لا توجد دراسات تبين تحمل فعله. يستعمل أحياناً عند الأطفال كمنوم. لا توجد دراسات ذات شواهد تظهر تحسن النوم بعد مُضادات الهيستامين الأخرى. يستعمل التريميبرازين trime-prazine (أليميمازين alimemazine) للتهدئة القصيرة الأمد عند الأطفال. تمتلك معظم مُضادات الهيستامين المهدئة فعلاً طويلاً نسبياً وقد تسبب تهدئة نهارية.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants. عند المريض المكتئب غالباً ما يترافق تحسن المزاج مع تحسن النوم الشخصانـــي subjective sleep لذلك فإن اختيار مضاد الاكتئاب يجب أن لا يكتنفِ عادة تأثيرات إضافية من أجل النوم. وعلى الرغم من هذا، من المرجح أن يستمر بعض المرضى بالمداواة القصيرة الأجل، إذا كان هناك تحسن قصير الأمد، حيث يعطى في هذه الحالة الميرتازابين mirtazapine أو النيفازودون nefazodone كمضاد فعال للاكتئاب مع تأثيرات تشجع على النوم.

قد تكون الأدوية المضادة للاكتئاب، ولاسيّما التـــي تملك تأثيرات إحصار $5HT_2$، فعّالة في الأرق المديد. (راجع الجدول 6.19).

مُضادات الذُهان Antipsychotics استعملت لتعزيز النوم في الأرق المقاوم. الذي يحدث كجزء من اضطراب ذُهانـــي، الذي قد ينتج من توليفات مناهضة لمستقبلة 5HT2 ولمستقبلة ألفا-$_1$ (α_1) الأدرينية ولمستقبلة H_1 الهيستامينية بالإضافة إلى تأثيراتها الرئيسية كمناهضة للدوبامين. يؤدي فعلها المديد إلى تهدئة نهارية واضطرابات حركية خارج هرمية قد تنجم عن حِصار مستقبلة الدوبامين (راجع مُضادات الذُهان). استعملت مع ذلك مُضادات الذُهان الحديثة مثل كويتيابين quetiapine أحياناً في الأرق المعند intractable insonmnia.

ميلاتونين Melatonin، الهرمون المنتج من الغدة الصنوبرية pineal gland خلال الظلام، جرى استقصاؤه من أجل الأرق وتبين أنه غير فعال. نبّهت الطبيعة المؤثّرة impressive للنَظْم النهاري في إفراز الميلاتونين إلى الاهتمام باستعمالاته العلاجية ليعيد وضع النظم اليوماوي circadian rhythm للوقاية من "تلكؤ النفاثة jet-lag" في رحلات الانتظار الطويل ومن أجل العمى blind أو الرؤية الجزئية عند الأشخاص الذين لا يستطيعون استعمال ضوء النهار ليتآزر مع نظمهم الطبيعي. ثمة خلاف حول الجرعة والتوقيت العلاجي ولا تتوفر المستحضرات الصيدلانية عموماً في معظم البلدان.

المستحضرات العشبية Herbal preparations أظهرت التجارب السريرية المُعشّاة بعض التأثيرات للفاليريان valerian في الأرق الخفيف أو المعتدل وhops والخزامى lavender ومركبات عشبية أخرى واعدة في الدراسات الارتيادية pilot studies التـــي تتابع في الوقت الحاضر على نحو كامل.

خلاصة المعالجة الدوائية للأرق
Summary of pharmacotherapy for insomnia

- قد تكون المعالجة الدوائية فعّالة لفترة قصيرة (2 – 4 أسابيع).
- قد يحتاج بعض المرضى لمداواة مديدة.
- المعالجة المتقطعة، مثلاً تؤخذ فقط في الليالي التـــي تحدث فيها الأعراض، وهي المفضلة، وغالباً ما تكون ممكنة بالمركبات الحديثة القصيرة الفعل.
- لا يعد الانقطاع عن الأدوية المنومة مشكلة في العادة إذا كان المريض على علم بما يتوقع. سيكون هناك فترة قصيرة

(عادة 1 – 2 ليلة) من الأرق الارتدادي عند إيقاف الأدوية المنومة الذي يمكن أن يُحسَّن بالسحب المرحلي.

فرط النوم HYPERSOMNIA

اضطرابات التنفس ذات العلاقة بالنوم Sleep-related breathing disorders تسبب نعاساً نهارياً مفرطاً، قلّما يعالج بالأدوية. لا يمكن إلغاء النعاس sleepiness الناجم عن التمزق الليلي لمتلازمة *انقطاع النفس الانسدادي النومي* على نحو تام بالمعالجة المعيارية بالضغط الإيجابي المستمر للمسلك الهوائي طوال الليل، واستعمال الأدوية التي تعزز اليقظة مثل مودافينيل modafinil، الذي يجري تقييمه عند هؤلاء المرضى.

التغفيق (داء النوم الانتيابي) **Narcolepsy** يعد التغفيق اضطراباً عصبياً ويتميز بنعاس مفرط نهاري (EDS) يترافق عادة *بالجُمدة cataplexy* (نوب من الضعف والتيقظ الانفعالي). تترافق هذه الأعراض غالباً بكبح تبارز السُهاد Intrusion into wake fullness كأحد عناصر النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM)، كحالة عابرة تسبق النوم.

تعدُ المنبهات فعّالة في معالجة النعاس المفرط النهاري EDS الناجم عن التغفيق. تتضمّن العوامل الملائمة الديكسامفيتامين dexamfetamine والميثيل فنيدات methylphenidate والمودافينيل modafinil.

الأمفيتامين Amfetamine يطلق النواقل العصبية المُخزنة على نحو رئيسي وهي الدوبامين والنورأدرينالين في الدماغ. يسبب هذا استثارة سلوكية مع ازدياد اليقظة وارتفاع المزاج وازدياد النشاط الفيزيائي.

الديكسامفيتامين Dexamfetamine هو مُصاوغ ميمن dextrorotatory isomer للأمفيتامين، وهو أكثر فعالية بمرتين عند الإنسان من المصاوغ المُيسر وهو الأمفيتامين الرئيسي الموصوف. يمتص بسرعة وتختلف مدة فعله بين الأفراد. يكتشف معظم المصابين بالتغفيق أن الجرعة المثالية هي مرتين يومياً للمحافظة على اليقظة خلال اليوم.

يكتشف حوالي 40% من المرضى المصابين بالتغفيق، أنه لابدَّ من زيادة الجرعة، وهذا يشير للتحمل، وعلى الرغم من عدم حدوث الاعتماد الفيزيائي، فثمّة خمود نفسي وفيزيائي لدى سحب الدواء.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة العصبية والتململ والأرق وكبت الشهية، وفقد الوزن وازدياد ضغط الدم وسرعة القلب. تعدُ معاقرة abused الأمفيتامين شائعة بسبب تأثيراته المنبهة ولكن يندر ذلك في التغفيق.

الميثيل فنيدات Methylphenidate يطلق الدوبامين المختزن، ولكن ينجم معظم فعله عن تثبيط النواقل العصبية المركزية. تتشابه تأثيراته وتأثيراته الضائرة كثيراً مع الأمفيتامينات. يمتلك الميثيل فنيدات توافراً مجموعياً منخفضاً وبدء فعل بطيء، مما يجعله أقل إمكانية للمعاقرة. تعد مدة تأثيره قصيرة (3 – 4 ساعات) لذا يحتاج المصابون بالتغفيق لخطة من أجل توقيت أقراصهم لتلائم نشاطهم اليومي. وتستعمل أيضاً في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (انظر أدناه).

مودافينيل Modafinil هو عامل يعزز اليقظة وأما آلية فعله الطبية البيولوجية النوعية فهي غامضة. يزداد تراكيز الدوبامين الدماغي بعد الإعطاء المزمن عند الحيوانات لكنه لا يمتلك تأثيراً منبهاً علنياً شبيهاً بالأمفيتامينات. يبدو أنه يمتلك بدء فعل بطيء ويدوم فعله حوالي 8 – 12 ساعة، ويكون احتمال معاقرته منخفضاً جداً. يستعمل المودافينيل في التغفيق وأنواع أخرى من فرط النوم وقد دُرس عند الأشخاص الطبيعيين الذين يحتاجون للبقاء متيقظين لفترات طويلة ويعملون على نحو جيد.

يحتاج المرضى في التغفيق عادة لمنبه من أجل فرط النوم ويحتاجون TCA أو SSRI من أجل الجُمدة، لذا يجب الانتباه بعناية لهذه التواليف. يجب عدم إعطاء الديكسامفيتامين والميثيل فنيدات مع مثبطات MAO. ثمة تآثر ما بين الميثيل فنيدات وTCAs (فرط ضغط الدم) وSSRI المضادة للاكتئاب. يبدو أن المودافينيل والميثيل فنيدات وديكسامفيتامين قد تشرك مع بعضها دون نتائج ضائرة (يستعمل المودافينيل بانتظام أحياناً ويضاف الديكسامفيتامين بأسلوب متقطع عندما تكون ذروة اليقظة حرجة بوجه خاص). يُعجل المودافينيل من

استقلاب موانع الحمل الفموية فينقص من نجاعتها.

الجُمدة Cataplexy تعالج الجُمدة بأسلوب فعال بأدوية إحصار قبط 5HT مثل *الكلوميبرامين clomipramine* أو *الفلوكسيتين fluoxetine* أو بعض الأدوية المضادة للاكتئاب الأخرى مثل *الريبوكسيتين reboxetine*.

خطَلُ النوم PARASOMNIAS

الكوابيس Nightmares تنشأ أثناء النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM) وتذكر من قبل المريض على أنها أحلام بنيوية ونمطية، غالباً تكون مزعجة بشدة. يستيقظ المريض تماماً ويتذكر الحلم. قد تكون طرق المعالجة السيكولوجية ملائمة مثل برنامج التدريب على الحلم، وابتكار نهايات مختلفة. قد تتحرض في عدد قليل من الحالات حوادث ضائرة مثل الذبحة بالكوابيس الراجعة، فقد يكون من الملائم اعتماد المعالجة الدوائية بمضادات الاكتئاب ذات التأثير الكابت الملحوظ على النوم ذي الحركات العينية السريعة مثل الفينيلزين phenelzine الذي يثبط MAO. تعد الكوابيس ولاسيّما من النوع الضائقي distressing مُلْمَحاً من ملامح اضطراب الكرب التالي للرضح. أشارت دراسة إلى المنفعة من العوامل الفارماكولوجية المختلفة ولكن لم يظهر أي دواء منها التفوق. يفضل العديد استعمال مُحصر 5HT مثل الترازودون trazodone أو النيفازودون nefazodon.

الذُعر الليلي والمشي النومي Night terrors and sleep-walking ينشأ الذعر الليلي والمشي النومي من موجة النوم البطيئة ويتعايشان غالباً معها. ثمة قصة مرضية من الطفولة عادة، وغالباً من تاريخ عائلي. يشيع أن تتوافق السَورات exacerbations مع فترات من الكرب وسوف يزيد الكحول منها. يجلس المريض في الذعر الليلي، أو يقفز من نومه العميق (غالباً في الليل المبكر) مع بكاء عالٍ ويبدو فزعاً ويتحرك بعنف، وأحياناً يؤذي نفسه والآخرين، يبدو أنه نائم وغير متواصل وغالباً ما يعود للنوم دون أن يدرك ما حدث. يعتقد أن هذا الرعب يتدفق من القلق عبر المراكز الدماغية العميقة التـي تكون عادة مثبطة بآليات قِشْرية. تحدث هذه الاضطرابات عند 30% من الأطفال الطبيعيين ولكنها تصبح مزعجة وغالباً خطيرة عند البالغين. يمكن معالجتها بنجاح بالبنـــزوديازبينات مثل كلونازيبام أو SSRI مثل الباروكسيتين.

قد تميز نوب الهلع الليلي عن الذعر الليلي بأن المريض يكون مستيقظاً تماماً قبل وصول أعراض الهلع إلى ذروتها.

اضطراب السلوك ذي الحركات العينية السريعة REM behaviour disorder وصف في البدء في عام 1988، ويتضمن نقص الشلل paralysi خلال نوم الريم REM الذي تحدث فيه الأحلام، وغالباً ما يكون شديداً وقد يصيب المريض نفسه أو الآخرين. قد يحدث بأسلوب حاد كنتيجة للامتناع عن الدواء أو الكحول، ولكن مظهره المزمن قد يكون مجهول السبب أو قد يترافق مع اضطراب عصبـــي (حوالي 50% منها) يعد أشيع عند المرضى المسنين. لقد وُصفت المعالجة الناجحة بالكلونازيبام clonazepam أو clonidine حيث ينقص نوم الريم REM دون أن تزيد من اليقظة.

اضطرابات النوم الأخرى
OTHER SLEEP DISORDERS

مُتلازِمَة تململ الساقين Restless legs syndrome (RLS) هو اضطراب يحدث عادة قبل بدء النوم ويتميز بأحاسيس مرفوضة، يُسبب غالباً إلحاحاً لا يقاوم في حركة الساقين. يوصف هذا الإحساس بالتنميل crawling، والتوجع aching، والنحز tingling، ويفرج ذلك جزئياً أو كلياً بحركة الساق، ويعود بعد توقف الحركة. يمتلك معظم المرضى إذا لم يكن جميع المصابين بهذه الشكوى اضطراباً دورياً في حركات الطرف (PLMD). الذي قد يحدث على نحو مستقل عن RLS متلازمة تململ الساقين. تتضمن حركاتُ الطرف الدورية حركات نمطيةً عاليةً في الساقين عادة. وتحدث على نحو متكرر (نموذجياً كل 20 – 40 ثانية) خلال الليل. قد توقظ المريض الذي يشتكي من النعاس النهاري وأحياناً من الأرق، وغالباً ما يوقظ القرين النائم، الذي يرفس عادة. تعد RLS وPLMD من اضطرابات الحركة وقد تستجيب لمستحضرات الليفودوبا levodopa بينما لا تزال ناهضات الدوبامين مثل

روبينيرول ropinirole والمعالجات الأخرى مثل الغابابيتين gabapentin قيد الاستقصاء.

اضطرابات جدولة النوم Sleep scheduling disorders. غالباً ما تُلتبس اضطرابات النظم اليوماوي مع الأرق ويمكن أن يتجليان معاً عند المريض نفسه. يحدث النوم في الزمن الخاطئ في اضطرابات جدولة النوم مثلاً في زمن لا يتناسب مع العمل، أو الالتزامات العائلية أو الاجتماعية. قد يكون الطراز النموذجي هو الصعوبة في ابتداء النوم لعدة ليالي ويكون ناجماً عن الكرب، حالما يستمر الشخص بالنوم الجيد إلى الصباح فإنه يعوض النوم المفقود. بعد ذلك يكون زمن النوم الأخير نموذجاً لبدء النوم متأخراً وتصبح فترة النوم أكثر تأخيراً حتـــى يصبح نوم الشخص في النهار بدلاً من الليل. يعد البرنامج السلوكي مع استراتيجية التعرض للضوء ملائماً مع المعالجة الدوائية كمساعد، مثل الميلاتونين لتساعد في العودة إلى جدول النوم – يقظة.

أدوية داء ألزهايمز[6] (الخَرَفُ)

Drugs for Alzheimer's disease (dementia)

وُصف الخرف كمتلازمة ناجمة عن مرض دماغي، ذات طبيعة مزمنة أو مترقية حيث يوجد اضطراب متعدد في الوظائف القشرية العليا، تتضمن الذاكرة، والتفكير، والتوجة، والإدراك، والفهم، والحساب، والقدرة على التعلم، واللغة والمحاكمة دون تغيم الوعي[7]. إن التدهور في التحكم الانفعالي والسلوك الاجتماعي أو الدافع قد يترافق مع الاعتلال المعرفي cognitive impairment أو يسبقه. يعد داء ألزهايمر والداء الوعائي (العديد الاحتشاءات) أشيع نماذج الخرف، إذ يؤلف حوالي 80% من أنواع الخرف. يترافق داء ألزهايمر بترسب النشوانـــي – بيتا Beta-amyloid في النسيج الدماغي وشذوذ في فسفتة phosphorylation بروتينات تاو Tau داخل الخلية، مسبباً شذوذات في التجمع النُبيبـــي microtubule assembly والانخماص في هيكل الخلية. تصاب الخلايا الهرمية القشرية وما تحت القشرية بوجه خاص.

يعادل انتشار الخرف في البلدان الغربية أقل من 1% في الفئة العمرية 60 – 64 عاماً، ويتضاعف مع كل خمس سنوات ليشكل حوالي 16% في الفئة العمرية 80 – 84 عاماً. إن الأثر الانفعالي للخرف على الأقرباء ومقدمي الرعاية والتكلفة على المجتمع من حيث الدعم الاجتماعي وتسهيلات الرعاية يكون كبيراً جداً. لذلك يكون الدافع مُلحاً للأسلوب الفعّال من المعالجة.

تشير البينة إلى تناقص *الانتقال الكولينـــي* المفعول في داء ألزهايمر. تفعل جميع العوامل التـــي تنفع لهذه الحالة على تعزيز نشاط *الأسيتيل كولين* من خلال تثبيط الأسيتيل كولينستيراز الذي يستقلب أو يعطل *الأسيتيل كولين* المنطلق مشبكياً. ولذا يبقى الأسيتيل كولين قابلاً للاستعمال لمدة أطول. تصنف الأدوية الفردية بحسب نمط التثبيط الإنزيمي التـــي تسببه. صُنف *الدونبيزيل Donepezil* كعامل عكوس يرتبط مع إنزيمات الكولينستيراز ويدوم لدقائق فقط، بينما يعدُ *الريفاستغمين rivastigmine* مثبطاً لاعكوساً كاذباً يدوم لعدة ساعات. يترافق *الغلانتامين galantamine* مع تثبيط عكوس وتعزيز لفعل الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتينية[8]. تبين التجارب السريرية بأن هذه العوامل تنتج زيادة أولية في المقدرة المعرفية للمريض. قد تترابط بمنافع شاملة، تتضمن تحسن المظاهر غير المعرفية مثل الاكتئاب. ولكن الأدوية لا تبدل العملية المستبطنة، يتوازى التقدم المستمر في المرض مع تناقص إنتاج الأسيتيل كولين والانحطاط في المعرفة.

تتضمن التأثيرات النافعة للأدوية ما يلي:

- *تثبيت* الحالة مبدئياً وأحياناً تحسين الوظيفة المعرفية.
- *تأخير* سرعة الانحطاط الإجمالي (مع تصعيد مستويات الدعم المطلوب).

[6] أليوس ألزهايمر (1864–1915) طبيب نفسانـــي ألمانـــي درس أدمغة المصابين بالخرف والشيخوخة وربط موجوداته الهيستولوجية مع الملامح السريرية.

[7] ICD-10 النظام التشخيصي.

[8] ثمة مُناهضَات لاعكوسة، ولكن بدون دهشة، ليس لها مكان في المداواة (غاز الأعصاب السارين sarin nerve gas على سبيل المثال).

• تأخير *بدء الخرف* الوخيم.

إن وخامة النقائص الإدراكية Cognituve deficits عند المرضى الذين يعانون أو يشتبه بإصابتهم بالخرف يمكن أن تحدد كمياً بوساطة جدول من 30 نقطة بسيطة، بفحص الحالة النفسية الأدنى (MMSE) لفولشتاين mini mental-state examination folstein. يشير الحَرَز score من 21 - 25 إلى داء ألزهايمر الخفيف، و10 - 20 إلى المعتدل وأقل من 12 إلى الوخيم. يستعمل أيضاً MMSE لرصد الترقي.

بالنظر إلى البّينة المحدودة للمنفعة الإجمالية مع علاقتها مع التكلفة، فإن استعمال هذه الأدوية يعد موضوعاً للمناقشة ولكنها تتبع وضع الممارسة.

يوصي المعهد الوطني في المملكة المتحدة "UK" للامتياز السريري بتوفير كل من الغالانتامين galantamine أو الدونبيزيل donepezil، أو الريفاستغمين rivastigmine كعلاج مُساعد عند المرضى ممن تجاوزوا 12 نقطة حسب حَرَز MMSE، بحسب الحالات التالية:

• يجب أن يشخص داء ألزهايمر ويقيَّم في عيادة تخصصية، يجب أن تقيم هذه العيادة أيضاً الوظيفة المعرفية، الشاملة والسلوكية، ونشاطات المعيشة اليومية وإمكانية المطاوعة مع المعالجة.
• يجب الشروع بالمعالجة من قبل اختصاصيين ولكن يستمر بها من قبل الممارس العام تحت بروتوكول رعاية مشتركة.
• يجب أن يلتمس مقدمو الرعاية carers النظر في الحالة قبل المعالجة وأثناءها.
• يجب أن يقيم المريض كل 2 - 4 أشهر بعد توطيد الجرعة الصائنة، يجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية فقط إذا تحسن حَرَز MMSE أو لم يتدهور وأظهر المريض تحسناً في التقييم السلوكي والوظيفي.
• يجب أن يقيَّم المريض كل 6 أشهر ويجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية على نحو طبيعي فقط إذا بقي حَرَز MMSE فوق 12 نقطة وإذا اعتبرت المعالجة ذات تأثير نافع على الحالة الوظيفية الشاملة والسلوكية.

الجرعات الفموية Doses p.o. are

دونبيزيل donepezil 5 - 10 ميلي غرام ليلاً، تزداد حتى 10 ميلي ليلاً بعد شهر واحد.

غالانتامين galantamine 4 ميلي غرام مرتين يومياً تزاد حتى 8 - 12 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل 4 أسابيع.

ريفاستغمين rivastigmine 1.5 ميلي غرام مرتين باليوم تزاد حتى 3 - 6 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل أسبوعين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects الحتمية تتضمن الأعراض كولينية المفعول مع الغثيان، والإسهال، والمغص البطني الشائع. قد يوجد بطء قلبي وإحصار جيبي أذيني أو أُذيني بُطيني. يحدث أيضاً السلس البولي، والغشي، والاختلاجات والاضطرابات النفسية، يظهر أن زيادة الجرعة السريعة تجعل الأعراض أوضح، يعدُ التسمم الكبدي نادراً ويرتبط مع الدونبيزيل.

غالباً ما يترافق التدهور الوظيفي في خَرَف داء ألزهايمر باضطراب سلوكي حاد ويطور مجالاً من الأعراض الذُهانية. تكون المعالجة بالأدوية اللانموذجية هي المفضلة عندئذ لأنها تُحرِض تأثيرات ضائرة أقل من مُضادات الذهان الكلاسيكية.

المواد الأخرى Other substances التي قيِّمت في داء ألزهايمر تتضمن مُضاد التأكسد وهو فيتامين E، ومثبط أوكسيداز أحادي الأمين نمط B، السيليجيلين selegeline (راجع الفصل 20). وخلاصة نبات *الجينكوبيلوبا gingko-biloba*، الذي يعتقد أنّ له نشاطاً مضاداً للتأكسد ونشاطاً كوليني المفعول. قد تمتلك الإستروجينات والعوامل المضادة للالتهاب اللاستيرويدية أيضاً تأثيرات مُحصنة.

أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط
Drugs in attention deficit/hyperactivity disorder

يتميز اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD) بعدم الانتباه، والاندفاعية وفرط النشاط الذي يتجلى قبل عمر سبع سنوات، ويسبب اختلالاً عبر الحالات كمقابل لحدوثه فقط في المدرسة أو ضمن المنزل. تستعمل بعض الأنظمة

التشخيصية تعريفاً أضيق كالاضطراب *المفرط للحركة* ***hyperkinetic disorder*** بدلاً من ADHD. تبين أن الاضطراب المفرط الحركة يصيب 1 - 2% من الأطفال بعمر المدرسة في المملكة المتحدة ويصيب ADHD حوالي 5% منهم.

الميثيل فنيدات Methylphenidate (انظر أعلاه) يعدُّ فعّالاً عند الأطفال المصابين باضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD والاضطراب المفرط الحركة، إذ ينقص من الأعراض الرئيسية الثلاثة. يجب الابتداء به فقط من قبل اختصاصي في هذه الحالات ويجب أن يشكل جزءاً من معالجة شاملة Comprehesive لبرنامج سيكولوجي مع تدابير تثقيفية واجتماعية. وحالما تصبح الأعراض ثابتة تتبع المعالجة بأسلوب الفواصل الدورية periodic breaks (العُطل الدوائية drug holidays) إذ يُوصى بها لتسمح بتحديد التحسن المتوقع في الوظيفة.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة القلق، والقهم (فقد الشهية) وصعوبة النوم، التي عادة ما تختفي. يُنقص الميثيل فنيدات من كسب الوزن المتوقع ويترابط مع التخلف القليل في النمو. يجب أن تتضمن مراقبة المعالجة الطول والوزن وضغط الدم أيضاً، والعدُّ الدموي (قلة الصفيحات وقلة الكريات البيض).

ينبغي اجتناب الميثيل فينيدات عند الأطفال المصابين بمتلازمة توريت Tourette's وعند وجود قصة مرضية عائلية الاضطراب. يُعد مرض الدرقية أيضاً مضاد للاستطباب.

الديكسامفيتامين Dexamfetamine هو بديل يمتلك نجاعة شبيهة في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD. تتشابه تأثيراته غير المرغوبة وموانع الاستعمال مع الميثيل فنيدات بدرجة كبيرة. يعد الديكسامفيتامين دواءً مفضلاً عند الأطفال المصابين بالصرع، يمتلك فرصةً كبيرةً للمعاقرة.

قد يمتلك *الكلونيدين Clonidine* ومُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة للذُهان (مثل الريزبيريدون وسَلولبيريد) دوراً في ADHD عندما يكون الميثيل فينيدات والديكسامفيتامين مانعاً للاستعمال عندما يفشل في إنجاز المنفعة.

الأدوية والمهمات الحاذقة

Drugs and skilled tasks

قد تؤثر الأدوية على إنجاز المهمات الحاذقة وقيادة السيارات، وينبغي مراعاة مقتضيات هذه القضية الهامة.

تؤثر العديد من الأدوية على الإنجاز، ليس فقط الأدوية النفسانية التأثير[9] (ومن بينها مُضادات الاكتئاب المهدئة، والبنزوديازيبينات، والمنومات ومُضادات الذُهان وكلها من أوضح الأمثلة) بل أيضاً مُضادات الهيستامين ومُضادات المُسكارين والمُسكنات التي تتضمن بعض مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية (مثل الإندوميثاسين indomethacin)، ومُضادات الصرع ومُضادات السكري (نقص سكر الدم) وبعض خافضات ضغط الدم. أما الكحول والحشيش cannabis فقد نوقشا في الفصل 10.

تقع على عاتق واصفي الدواء prescribers مسؤولية رئيسية هنا لتحذير المرضى ولابدَّ للذين يحتاجون لقيادة السيارة في عملهم أن يختاروا أدوية تكون مسؤوليتها قليلة بإحداث الخلل. يجب على المرضى الذين يتوجب عليهم السَوْقُ عند استعمال الدواء المعروف باختطاره (مثل البنزوديازيبين) أن يُحذَّروا في أزمنة ذروة الضعف. إن المريض الذي أصيب بحادث والذي لم يحذر من خطر الدواء، سواء شفهياً أم بلصاقة الترسيم labelling، قد ينجح بمقاضاة الطبيب في المحكمة. ولابدَّ أيضاً من نُصح المرضى من التأثير المضاف للكحول مع الأدوية الموصوفة[10].

---

[9] وجدت علاقة ما بين الجرعة – الاستجابة لاستعمال البنزوديازيبين وحوادث حركة النقل البري، Barbone F et al: 1998: Lancet 352: 1330–1336.

[10] تطلب البلدان الاسكندنافية Nordic الشمالية بأن تكون الأدوية المسؤولة عن اعتلال المقدرة على قيادة السيارات أو العمل على الماكينات موسومة labeled بمثلث أحمر مع خلفية بيضاء. يغطي المخطط scheme مضادات الاكتئاب والبنزوديازيبينات والمنومات وأدوية داء الحركة الأرجية والمنبهات الدماغية، والعوامل المضادة للصرع وخافضات ضغط الدم. توجد في المملكة المتحدة لصاقات توسم معيارية standard labels يحبذها الصيادلة في الممارسة مثلاً: تحذير warning: قد يسبب النعاس drowsiness. إذا أصبت لا تقم بالقيادة أو بتشغل ماكينة، احتنب شرب الكحول. أنهم يعرضون توازن مدروس يحذر ما بين القصير غير الواضح، والطويل غير المناسب (راجع كتيب الوصفات البريطاني الوطني BNF).

الجدول 9.19: خلاصة استطبابات الأدوية النفسانية التأثير.	مُضادات الاكتئاب	الليثيوم ومثبتات المزاج	مضاد الذهان	البنـــزوديازيبينات	الأدوية المنومة والمزيلة للقلق الأخرى	مجموعات دوائية أخرى
الاضطرابات الاكتئابية	*	1*				
الاضطرابات الاكتئابية مع أعراض ذُهانية	*	1*	*			
الاضطراب الوجدانـــي ثنائي القطب (التوقية)		*				
الاضطراب الوجدانـــي ثنائي القطب (نوب الهوس الحادة)		*	*	*		
اضطراب القلق المتعمم	2*		3*	*	4*	
اضطراب الهلع	*			*		
رهاب المجتمع	5*				5*	
الاضطراب الوسواسي القهري	6*		7*			
اضطراب الكرب التالي للرضح	8*					
الفصام			*			
الاضطراب السلوكي الحاد			*	*		
سحب الكحول				*	9*	10*
الأرق	11*			*	*	
اضطرابات الأكل	12*					
خرف داء آلزهايمر						13*
اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط			14*			14*

مفتاح: *: استطباب مميز؛ عندما تظهر الأرقام في الجدول، انظر الملاحظات أدناه:

الملاحظات:

1. قد تُستعمل زيادة من الليثيوم في الاكتئاب. يعطى الليثيوم بتوليفة مع TCAs وSSRI أو مضاد اكتئاب حديث، عندما يثبت أن الأعراض مقاومة بالتجارب الكافية لاثنين أو أكثر من مُضادات الاكتئاب.
2. كان يعتقد سابقاً أن مُضادات الاكتئاب أقل فعالية في اضطراب القلق المتعمم من اضطراب الهلع، توحي البينة الآن منفعة SSRI الباروكسيتين وSNRI الفينلافاكسين.
3. قد تستعمل مُضادات الذُهان القصيرة الأجل في تدبير القلق الحاد، ولكن عندما تفشل الخيارات الدوائية الأخرى فقط (نتيجة التأثير الضائر).
4. قد يستعمل البوسبيرون buspirone في اضطراب القلق المتعمم كبديلٍ عن البنـــزوديازيبين.
5. تعد SSRIs وMAOLs فعّالة في رُهاب المجتمع. قد تساعد أيضاً مُحصرات مستقبلات بيتا الأدرينية، ولاسيّما في قلق الإنجاز، ورُعاش المعركة والأعراض الأخرى لفرط النشاط التلقائي.
6. إنّ مُضادات الاكتئاب السيروتونية المفعول التـــي تشمل كلوميبرامين الثلاثي الحلقات وSSRI فعّالة في معالجة الاضطراب الوسواسي القهري.
7. قد يجرّب الازدياد بمُضادات الذُهان الكلاسيكية أو اللانموذجية عند مقاومة اضطراب الوسواس القهري للمعالجة المضادة للاكتئاب.
8. تعدُ TCAs (خاصة الإيميبرامين والأميتريبتالين) وSSRIs فعّالة في اضطراب الكرب التالي للرضح.
9. كان الكلوميثيازول clomethiazole بديلاً عن البنـــزوديازيبين من أجل الامتناع عن الكحول ولكنه نادر الاستعمال الآن نتيجة إخماده المفرط للتنفس واحتمال معاقرته.
10. نوقشت أدوية الاعتماد الكحولي والامتناع عن الكحول في الفصل 10.
11. عندما يشتكي المريض من الأرق وهو مصاب بالاكتئاب أيضاً، فيجب أن يعطى مضاد اكتئاب مهدئ مثل الترازودون أونيفازودون أو الميرتازابين. لا تزود SSRIs بتهدئة مباشرة عند مثل هؤلاء المرضى ولكن قد تحسن جودة النوم لمدة طويلة وتحسن المزاج.
12. يرخص الفلوكسيتين في المملكة المتحدة لمعالجة النُهام العُصابـــي bulimia nervosa.
13. تزود مثبطات الكولينستيراز بتحسن عابر في الوظيفة الإدراكية والشاملة في الخرف الخفيف والمعتدل من داء آلزهايمر. فهي تؤخر بدء العلة الوخيمة ولكنها لا تستطيع في النهاية أن توقف مَساق course المرض أو تبدله.
14. تعد منبهات الجهاز العصبـــي المركزي ميثيل فنيدات والديكسامفيتامين من أدوية الاختيار في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط. تتضمن خيارات الخط العلاجي الثانـــي الكلونيدين والعوامل المضادة للذهان مثل الهالوبيريدول والسولبيريد.

تعدُ قيادة السيارة مهمة معقدة متعددة الوظائف تتضمن ما يلي[11]:

• البحث والتعرف الإبصاري.
• التيقظ.
• معالجة المعلومات تحت مطالب متفاوتة.
• اتخاذ القرار والاختطار.
• التحكم الحسي الحركي.

لا يُعَوَّل على أسلوب المريض كمرشد في استعادة المهارات، ويعد السائقون أكثر عرضة للحوادث دون الشعور الشخصاني بالتهدئة أو الانزعاج: وحقيقة أنهم يشعرون شعوراً طيباً (OK) لا يعني بأنهم بخير.

تعد معايير السلامة safety عند طاقم الطائرة أكثر صرامة من سائقي السيارات.

إن استئناف قيادة السيارة أو الأنشطة الحاذقة الأخرى بعد التحذير تعد حالة خاصة ومتغيرة إلى أقصى حدّ. يبدو أنه من المناسب عدم السوق لمدة 24 ساعة على الأقل عند استعمال المهدئات (بنزوديازيبين وريدي، دواء أفيوني المفعول، أو مضاد للذهان أو أي منبِّج عام).

إن التأكيد على المظاهر الحركية النفسية والفيزيائية (الحوادث) يجب أن لا يصرف الانتباه عن احتمال أن يعاني الأشخاص الذين يعيشون بالفكر والتخيل (السياسيون والصحفيون) من عجز معرفي بسبب وصف طائش.

الخلاصة

يلخص (الجدول 9.19) استطبابات المجموعات الرئيسية للأدوية النفسية التأثير. تترابط غالباً العِلَل النفسية، مع حالات مَرَضية مشاركة قد تتطلب المعالجة كما في الفُصام الذي يترافق مع الاكتئاب.

[11] In: Willett R E et al (eds) 1983 Drugs, driving and traffic safety WHO, Geneva.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Anderson I M, Nutt D J et al 2000 Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. Journal of Psychopharmacology 14: 3–20

Ballenger J C et al 1998 Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. Journal of Clinical Psychiatry 59: 47–54

Ballenger J C et al 1998 Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. Journal of Clinical Psychiatry 59: 54–60

Ballenger J C et al 2000 Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. Journal of Clinical Psychiatry 61: 60–66

Ballenger J C et al 2001 Consensus statement on generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry 62: 53–58

Davies S J C et al 1999 Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. American Journal of Medicine 107: 310–316

Ferrier I N 2001 Developments in mood stabilisers. British Medical Bulletin 57: 179–192

Fink M 2001 Convulsive therapy: a review of the first 55 years. Journal of Affective Disorders 63: 1–15

Glassman A H, Bigger J T 2001 Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de pointes, and sudden death. American Journal of Psychiatry 158: 1774–1782

Kent J M 2000 SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 355: 911–918

Kryger M H et al (eds) 2000 Principles And Practice Of Sleep Medicine, Third Edition. Philadelphia: W B Saunders

Kuperberg G R, Murray R 1996 Advances in the treatment of schizophrenia. British Journal of Clinical Practice 50: 315–323

Mayeux R, Sano M 1999 Treatment of Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine 341: 1670–1679

Nelson J C 1997. Treatment of refractory depression. Depression and Anxiety 5: 165–174

Nutt D J, Malizia A L 2001. New insights into the role of the GABA-A benzodiazepine receptor. British Journal of Psychiatry 179: 390–396

Paykel E S 2001 Continuation and maintenance therapy in depression. British Medical Bulletin 57: 145–159

Shiloh R, Nutt D J, Weizman A 1999 *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. London: Martin Dunitz
Whooley M A, Simon G E 2000 Managing depression in medical outpatients. New England Journal of Medicine 343: 1942–1950
Wilson S J et al 1997 Adult night terrors and paroxetine. Lancet 350: 185
Yehuda R 2002 Post-traumatic stress disorder. New England Journal of Medicine 346: 108–114
Zametkin A J, Ernst M 1999 Problems in the management of attention deficit hyperactivity disorder. New England Journal of Medicine 340: 40–45
Preskorn S H 1998 Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. Journal of Psychopharmacology 12: Supp B S89–S97
Roth T et al 2001 Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. International Journal of Clinical Practice 55: 42–52
Sack R L et al 1997 Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions and by what mechanisms? Sleep 20: 908–915
Schultz S K, Andreasen N C 1999 Schizophrenia. Lancet 353: 1425–1430

20

الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها

Epilepsy, Parkinsonism and allied conditions

الملخص

- الأدوية المضادة للصرع: مبادئ التدابير العلاجية؛ سحب المعالجة؛ الحمل؛ التأثيرات الماسخة؛ الصرع عند الأطفال؛ الحالة الصرعية.
- الأدوية الفردية: كربامازيبين carbamzazepine، فينتوين phenytoin، فالبروات valproate، لاموتريجين lamo-trigine، فيغاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، كلونازيبام clonazepam، توبيرامات topiramate، ليفيتيراسيتام levetiracetam.
- الباركنسونية
  أغراض المعالجة.
  المعالجة الدوائية، مشكلات المعالجة المديدة.
- اضطرابات حركية أخرى.
- الكزاز Tetanus.

الأدوية المضادة للصرع Antiepilepsy drugs

يصيب الصرع حوالي 5 – 10 بالألف من عامة السكان[1]. وينجم عن زوال استقطاب مفاجئ ومفرط في بعض العصبونات الدماغية أو كلها. يمكن أن تبقى هذه الحالة موضّعة (نوبة بؤرية) أو قد تنتشر لتسبب نوبة معممة ثانوية، أو تصيب كل العصبونات القشرية على نحو متواقت (نوبة معممة أولية).

كان البروميد Bromide (1857) الدواء الأول الذي استعمل في معالجة الصرع، ولكنه متروك الآن. أدخل الفينوباربيتال Phenobarbital عام 1912 لضبط المرضى المقاومين على البروميد. كان النجاح التالي عام 1938 باكتشاف الفنيتوين phenytoin (هيدانتوين hydantoin) الذي يتعلّق بنيوياً مع البربيتورات. اكتشفت منذ ذلك الحين عدة أدوية أخرى، ولكن لا يزال الفنيتوين الدواء المختار لمعالجة الصرع الكبير. ثمة ازدياد مثير على مدى السنوات العشر السابقة في عدد الأدوية المضادة للاختلاج الجديدة (فيغاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، لاموتريجين lamotrigine، توبيرامات topiramate، أوكسكربامازيبين، ليفيتيراسيتام)، ولكن لم يظهر أي منها ما هو أفضل بوضوح من مُضادات الاختلاج المعيارية الرئيسية (فينتوين، كربامازيبين، وفالبروات الصوديوم).

طرْز الفعل MODE OF ACTION

تثبط الأدوية المضادة للصرع (المضادة للاختلاج) التفريغ العصبوني أو انتشاره، وتفعل ذلك بواحد أو أكثر من الطرق الثلاثة الآتية:

1. إنقاص نفوذية الغشاء الخلوي تجاه الأيونات، ولاسيّما قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولطاج التي تكون مسؤولة عن التيار الداخلي الذي يولّد جهد الفعل. تُحصِر

[1] يحج بعض الأشخاص المصابين بالصرع إلى تيرني Terni (في إيطاليا) حيث ينشدون الشفاعة Intercession من القديس فالنتيان لتفريج حالتهم، ثمة أكثر من قديس فالنتاين ومن غير الواضح ما إذا كان هو القديس شفيع الأحباء.

الخلايا التـي تطلق على نحو متكرر وبتواتر عالٍ بدرجة نوعية، حيث تسمح بالتمييز ما بين النشاط الصرعي والنشاط الفيزيولوجي.

2. تعزيز نشاط حمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA) الناقل المثبط الرئيسي في الدماغ، وتكون النتيجة ازدياد النفوذية الغشائية لأيون الكلوريد، والذي ينقص من استثارية الخلية.
3. تثبيط النواقل العصبية الاستثارية مثل الغلوتامات Glutamate.

تصنيف الاضطرابات الصرعية
CLASSIFICATION OF EPILEPSIES

يظهر (الجدول 2.20) التصنيف المقبول عموماً، مع أدوية الاختيار للاضطرابات النوبية المتنوعة.

مبادئ التدبير العلاجي
Principles of Management

يجب الحرص على التدابير غير الدوائية بالإضافة إلى التدابير الدوائية، كما هو مبين فيما يلي:

- يجب معالجة أي عامل مسبب، مثل الورم الدماغي.
- تثقيف المريض حول المرض، ومدة المعالجة والحاجة للمطاوعة.
- اجتناب العوامل المؤرثة مثل الكحول، والحرمان من النوم، والكرب الانفعالي.
- توقع التفاوت الطبيعي مثلاً قد تحدث النوبات الخاصة أو الاستثنائية في الفترة المحيطة بالحيض عند النساء (الصرع الحيضي[2] Catamenial epilepsy).
- أعطِ الأدوية المضادة للصرع فقط إذا تتطلب نمط النوبة وتواترها ذلك، أي أكثر من نوبة واحدة كل 6 – 12 شهراً على سبيل المثال.

الدليل العام للمعالجة الدوائية المضادة للصرع
GENERAL GUIDE TO ANTIEPILEPSY DRUG THERAPY

لا يزال اتخاذ القرار بابتداء المعالجة الدوائية بعد نوبة وحيدة أو عدم الشروع بها مثاراً للجدل إذ إنّ ما يقارب 25% من المرضى قد لا يصابون بنوبة أخرى. يحبِّذ البعض المعالجة على أساس أن الابتداء المبكر قد يحسن المآل ولكن المسألة لم تُحسم بعد.

1. يجب البدء بالعلاج بدواء واحد مأمون ومُجرب جيداً. يمكن ضبط معظم المرضى (70%) بدواء واحد (معالجة أحادية الدواء monotherapy).
2. يجب أن تكون المعالجة الدوائية المضادة للاختلاج ملائمة *لنمط* الاضطراب النوبـي، ومع ذلك تمتلك بعض الأدوية فعلاً واسع الطيف ضد الأنماط المختلفة من النوبة، ويعد بعضها أكثر نوعية وحتـى قد يفاقم أنماطاً نوبية معينة. يعد الكربامازيبين carbamazepine الخيار الأول من أجل الصرع البؤري والثانوي المعمم، ولكنه يفاقم النوب الرمعية العضلية والنوب الصرعية المصحوبة بغيبة. يمتلك فالبروات الصوديوم واللاموكريجين فعلاً واسع الطيف وفعّالاً ضد الصرع المتعمم الأولي والثانوي.
3. يتحدد اختيار الدواء أيضاً بعمر المريض وجنسه. تعد هذه حقيقة، خاصة عند النساء اللواتـي يفضلن اجتناب الأدوية المترافقة بالإمساخ teratogenesis أو التـي تمتلك تأثيرات ضائرة في مظهرها مثل الزَّبَب "كثرة الشعر" بسبب الفنيتوين.
4. إذا كانت محاولة ضبط الصرع عند المريض غير ناجحة باستعمال دواء مفرد single drug، فيجب أن تُسحب ويستعاض *بخط* دوائي *ثانٍ* *second line* drug، على الرغم من أن هذه قد تكون فعّالة فقط عند حوالي 10% من المرضى. ثمة بينة قليلة على أن ثلاثة أدوية أفضل من اثنين، ولا يعدُّ دواءان أفضل بكثير من دواء واحد. إذ يعنـي الكثير من الأدوية الكثير من التأثيرات الضائرة.
5. *الامتناع المفاجئ Abrupt withdrawal* يجب عدم إيقاف المعالجة الفعّالة بأسلوب مفاجئ من قبل الطبيب (الإهمال) أو من قبل المريض (إهمال، علة داخلة intercurrent، جهل)، أو ربما تحدث الحالة الصرعية. ولكن إذا توجب السحب السريع للدواء بسبب حدوث السمية، يجب إعطاء جرعة

[2] باليونانـي: *Katamenios* شهري.

كبيرة من دواء آخر مضاد للصرع في الحال.

6. أما في الحالات التـــي تكون مسؤولة عن حدوث النوب في *زمن خاص* مثل الحيض "الدورة الشهرية" فيجب أن تضبط الجرعة لتحصيل تأثير دوائي أعظمي في ذلك الزمن أو أن تحدد المعالجة الدوائية بذلك الزمن. مثلاً، قد يفيد الكلونازيبام في الصرع الحيضي فقط إذا أعطي في زمن الدورة.

تقدير الجرعات والإعطاء Dosage and administration

يفضل بوجه عام إعطاء الأدوية *كجرعة واحدة أو جرعتين يومياً* لزيادة مطاوعة المريض وامتثاله. لا يُحبّذ العديد من المرضى أخذ الدواء إلى العمل أو المدرسة وأن يُشاهدوا وهم يأخذونها، ولكن لابدَّ من ذلك بالنسبة للأدوية القصيرة المفعول التـــي تؤخذ ثلاث مرات أو حتـــى أربع مرات في اليوم.

تتفاوت *تدابير الجرعة* الأولية بحسب الأدوية المختلفة. يبدأ بالأدوية بجرعة صغيرة بصورة عامة وتُزاد بفترات كل أسبوعين حتـــى الوصول للجرعة الفعّالة الأدنـــى minimum effective dose. يُرصد المصابون بالنوب وتُزاد الجرعة فقط إذا استمرت النوب. يجب أن تكفي الفترات الزمنية لزيادة الجرعات كثيراً لكي تسمح بتحديد التبدلات في تواتر النوبات الناتجة عن التبدلات في المعالجة الدوائية بدقة. إنَّ هذه القضايا هامة للطبيب، خاصة طبيب الإسعاف، الذي لم يرَ أبداً مريضاً مصاباً بنوبة أو بسلسلة نوبات. لابدَّ حينها من مراعاة الأسباب سواء أكانت عدم المطاوعة (التـــي قد تكون ناتجة عن مرض داغل) أم كانت بسبب تدبير دوائي غير كافٍ أم زيادة في وخامة المرض.

رصد التراكيز الدموية للأدوية المضادة للاختلاج MONITORING BLOOD CONCENTRATIONS OF ANTICONVULSANTS

لم يعد كثير من مختبرات الكيمياء الحيوية يقبل بإجراء قياس روتينـــي للتركيز البلازمي لمعظم الأدوية المضادة للاختلاج، لأن هذه التراكيز البلازمية غير مستقرة بما يكفي لجعلها تصلح كدليل مفيد في تغيير الجرعة. باستثناء الفنيتوين، إذ إنَّ زيادة صغيرة في جرعته قد تقود إلى ارتفاع متفاوت في تركيز الدواء البلازمي (راجع: الحرائك الدوائية من الرتبة صفر، الفصل 7) ويكون رصد البلازما أساسياً في هذه الحالة. وباستخدام أدوية أخرى ترتفع الجرعة إلى المستوى الأعلى الذي يمكن تحمله، وفي حال استمرار النوبات يستعمل دواء بديل آخر.

سحب الدواء DRUG WITHDRAWAL

يمكن أن يراعى سحب الدواء المضاد للصرع بعد فترة حوالي 2 – 3 سنوات على الأقل من انقطاع النوبات، يحدَّد مآل prognosis الاضطراب النُّوَبـــي بعدد من العوامل. إذ عرف بعضها بأنه ينفرج تلقائياً مثل: صرع الباحة الرولاندية الحميد والصرع الصغير، بينما لا ينفرج بعضها الآخر أبداً مثل: الصرع الرمعي العضلي اليفعي. لا يمكن التأكد من كثير من أنماط الصرع، ولا تتاح إلا قلة من المشعرات العامة. وفيما يلي بعض العوامل التـــي قد تكون هامة:

- *نمط* الاضطراب النوبـــي – فالنوب الكبيرة تضبط بسهولة أكبر.
- *وقت* الهدأة – تحمل الهدأة المبكرة منظراً أفضل.
- *عدد* الأدوية المطلوب لتحريض الانفراج – يعدُّ الانفراج السريع على دواء مفرد مشعراً مفضلاً يدل على سحب ناجح للدواء.
- وجود *آفة مستبطنة* – عادة ما يكون الضبط صعباً.
- وجود *نقيصة عصبية* مرافقة أو صعوبة في التعلم – عادة ما يكون الضبط صعباً.

إذا لم يحدث بصورة عامة لدى مريض الصرع الكبير نقيصة عصبية أو آفة بنيوية، وبقي ذكاؤه طبيعياً، فثمة فرصة معقولة لحدوث التفريج الكامل، ولاسيما إذا حصل ذلك بسرعة باستعمال دواء مفرد. يرتبط قطع استعمال الدواء المضاد للصرع على نحو عام في صرع البالغين بحوالي 20% من حالات النكس أثناء السحب، وحوالي 20% أخرى خلال السنوات الخمسة التالية. وبعد هذه الفترة يكون النكس نادراً. عموماً ينصح بأن يُسحب الدواء المضاد للصرع خلال فترة 6

أشهر. وإذا حدثت نوبة خلال ذلك الوقت يجب متابعة المعالجة الكاملة ثانيةً حتـــى يتخلص المريض من النوبات لحوالي 2 – 3 سنوات.

تنظيمات قيادة السيارة والصرع
DRIVING REGULATIONS AND EPILEPSY

تسمح المملكة المتحدة للمرضى بقيادة السيارة (لكن لا تسمح لهم بقيادة شاحنة أو حافلة)، وذلك إذا لم يكونوا قد تعرضوا لنوبة نهارية لمدة سنة (أو بعد 3 سنوات إذا تعرضوا للنوبات أثناء النوم باستمرار). وإنّ حدوث أي نوبة خلال سحب الدواء أو بعد سحبه يستدعي فقدان الترخيص بالقيادة لمدة سنة. ولما كان فقدان حق القيادة يدرك على أنه عجز اجتماعي هام فإن معظم المرضى يفضلون الاستمرار في تناول الدواء.

الحمل والصرع PREGNANCY AND EPILEPSY

يمكن أن يؤثر الحمل على الاضطراب النوبـــي الذي يسوء في ثلث المدة تقريباً، ثم يتحسن في ثلث آخر، ويبقى دون تبدل في الوقت الباقي. والوضع المثالي هو استقصاء المصابات باضطراب نوبـــي ومعالجتهن جيداً قبل الحمل، من خلال الحصول على أفضل ضبط باستخدام أقل جرعة من أقل الأدوية اتصافاً بالتأثير الماسخ. تعدُّ النوبات الكبيرة مؤذية لتطور الجنين بسبب احتمال حدوث نقص أوكسجين واضطراب استقلابـــي. أما النوبات الصغيرة فقد تكون غير مؤذية ولذا لا تحتاج لاستئصالها. ينبغي أن تنصح المريضات بضرورة تناول إضافات supplements حمض الفوليك، إذ أن بعض الأدوية المضادة للصرع تؤثر على استقلاب حمض الفوليك، وعوز حمض الفوليك هو عامل اختطار في عيوب الأنبوب العصبـــي. تخفض الأدويةُ المضادةُ للصرع المُحرِضة للإنزيمات الكبدية تركيز الفيتامين K عند الأم، والذي يمكن أن يفاقم أي نزف تالٍ للوضع. لذا يجب إعطاء الأمهات الحوامل الفيتامين K فموياً خلال آخر أسبوعين من الحمل.

الحرائك الدوائية في الحمل
Pharmacokinetics in pregnancy

ينخفض التركيز البلازمي الإجمالي للدواء بصفة خاصة قرب نهاية الحمل بسبب التخفيف الدموي haemodilution، لكن *الجزء الحر (غير المرتبط)* الهام علاجياً في البلازما يكون أقل تأثراً. عادةً ما تلاحظ حالة المريضة السريرية عن كثب وتزاد جرعة الدواء إذا حدثت النوبات على نحو أكثر من المتوقع. يميل استقلاب الدواء الكبدي إلى الزيادة أثناء الحمل. وتعود الحرائك الدوائية بعد الولادة إلى حالتها قبل الحمل خلال بضعة أيام.

الإرضاع من الثدي Breast feeding

تمر الأدوية المضادة للصرع في لبن الثدي، إذ يمر الفينوباربيتال والبريميدون والإثيوسكسيميد بكميات هامة، أما الفنيتوين وفالبروات الصوديوم فهي أقل مروراً. ثمّة خطر من إصابة الطفل بالتهدئة أو بصعوبة الرضاعة، ومع وجود مراقبة لهذه التأثيرات فإن موازنة المنافع يفضل الإرضاع من الثدي مع تناول الأدوية المضادة للصرع.

التأثيرات الماسخة Teratogenic effects

يتعرض أطفال الأمهات اللواتـــي يتناولن الأدوية المضادة للصرع لزيادة في تواتر التشوهات عند الولادة بمقدار 2 – 3 أضعاف تقريباً. في دراسة حالة ذات شواهد case-control study عند النساء الحوامل، كان تواتر حدوث التشوه حوالي 20.6% عند الأطفال الذين تناولت أمهاتهم دواءً واحداً مضاداً للاختلاج، وحوالي 28% عند تناول دواءين أو أكثر، مقارنة مع 8.5% في الشواهد المتقابلة[3] matched controls. إن الرضَع المولودين من أمهات لديهن سوابق صرع لكنهن لم يتناولن الأدوية المضادة للصرع لم يكن لديهم تواتر أعلى من الشواهد، مما يشير إلى أن التشوهات غالباً ما تنتج عن الأدوية المضادة للصرع نفسها (أكثر من كونها ناتجة عن عوامل مرتبطة بالأم أو بإصابتها الصرعية).

تتألف الملامح التـــي أصبح يطلق عليها إجمالاً الاعتلال المضغي embryopathy المسبب *بمضادات الاختلاج* ما يلي: التشوهات الرئيسية (غالباً قلبية)، وصغر الرأس micro-cephaly (الصَعَل)، وتخلف النمو ونقص تنسج الوجه

[3] Holmes LB et al 2001 New England Journal of Medicine .344: 1132-1138

والأصابع. وقد ازداد تواتر معظم التشوهات عند الرضع الذين تعرضوا للفنيتوين وحده أو الفينوباربيتال وحده. وكان الكربامازبين مرتبطاً بتشوهات رئيسية كصغر الرأس وتخلف النمو لكن دون نقص تنسج للوجه والأصابع. وبوجه عام لم تختلف هذه التشوهات الرئيسية عن تلك الحادثة بين الرضع لأمهات لم يتناولن الأدوية المضادة للصرع مع وجود استثناءين هما: نقص تنسج ملحوظ للأظفار والمفاصل المتصلبة التي رُبطت بقوة مع تناول الفنيتوين مع الفينوباربيتون أو بدونه أما السنسنة المشقوقة القطنية العجزية فكانت أشيع عند الرضع المتعرضين للكربامازبين وفالبروات الصوديوم.

يبدو حسب المعلومات الحالية أن *الكربامازبين* هو الدواء الأسْلَمَ للاستعمال أثناء الحمل. وتزداد المعلومات عن اللاموتريجين (المنتج الأحدث)، لكنه لم يظهر ارتباطه القوي بالتشوهات.

عند الاستنصاح counselling بالعلاج أو عدمه، وبأي دواء سيكون، يجب مراعاة عوامل معينة كالوخامة ونمط الاضطراب النوبي إذ إن ضبط النوبات يعد هاماً جداً.

الصرع ومانعات الحمل الفموية

EPILEPSY AND ORAL CONTRACEPTIVES

تحرِّض بعض الأدوية المضادة للصرع (الكربامازبين، فنيتوين، باربيتورات، توبيرامات، أوكسكربازبين) الإنزيمات المستقلبة للستيرويد ولذا يمكن أن تسبب فشل منع الحمل الهرموني. إذ تحتاج المريضات اللواتي يتناولن هذه الأدوية إلى جرعة أعلى من الإستروجين (50 ميكروغرام/يوم على الأقل) إذا كنَّ يرغبن بالاستمرار بتناول الحبة، على الرغم من أن هذا لا يضمن منع الحمل تماماً وكذلك الاختطار المرافق للجنين. إن اللاموتريجين وفالبروات الصوديوم ليسا من محرضات الإنزيم ولا يسبب استعمالهما تبديل جرعة موانع الحمل الفموية.

الصرْع عند الأطفال EPILEPSY IN CHILDREN

تعالج النوبات عند الأطفال كما في البالغين، ولكن قد تختلف استجابة الأطفال ويصبحون متهيجين، ومثال ذلك: استعمال *فالبروات الصوديوم* أو *الفينوباربيتون*. بينما ما يزال تداخل الأدوية المضادة للصرع مع التطور العقلي أو البدني غامضاً، فليس من الحكمة افتراض عدم حدوثه. إن المساق (الخطة العلاجية) المعقول هو مكافحة الصرع بمعالجة أحادية الدواء وبالجرعات الدنيا مع مراعاة خاصّة للعوامل المؤرثة، ومحاولة سحب الدواء إذا اعتُقِد أنه مأمون (انظر أعلاه).

عندما يكون الطفل مصاباً *باختلاج حراري* فإن اتخاذ القرار باتباع وقاية مستمرة يعدُّ هاماً للطفل، ويعتمد على تقييم عوامل الاختطار كالعمر وطبيعة النوبات ومدتها. لا يطوِّر معظم الأطفال الذين يعانون من اختلاج حراري صرْعاً. تبين أن إتباع معالجة دوائية مطوَّلة مثل استعمال الفنيتوين والفينوباربيتون قد يتداخل مع التطور المعرفي[4]، ويدوم هذا الأثر لأشهر بعد سحب الدواء. يمكن إمداد الوالدين بمحلول مصوغ بأسلوب خاص من الديازيبام للإعطاء المستقيمي (إذ إن الامتصاص من التحميلة يكون بطيئاً جداً) وذلك للإعطاء السهل والسريع، ويجري نصحهم بأسلوب تدبير الحمى مثل استعمال الباراسيتامول عند ظهور أول ملامح للحمى وباستخدام التسفيج الفاتر tepid sponging.

الحالة الصَّرْعية STATUS EPILEPTICUS

هيَ حالة إسعافية طبية، ويعدُّ حقن *اللورازيبام* بالوريد الآن الخيار الأول المفضل. *والكلونازيبام* هو بديل. استُعمل *الديازيبام* (وريدياً) كدواء الخط الأول، لكنه قد يسبب نقص ضغط الدم وخموداً تنفسياً، ويزول أثره المضاد للصرع بعد مضي حوالي 20 دقيقة، ولذا فإن الفنيتوين (وريدياً) يجب أن يعطى أيضاً في الوقت نفسه لكبت حدوث نوب أخرى (مع مراقبة مخطط كهربية القلب وضغط الدم، إذ قد تنتج اضطرابات نظم قلبية أو نقص ضغط تالٍ). ولذا يُعتقد بأن الفينوباربيتون مأموناً أكثر. إن لم تكن مرافق الإنعاش متوفرة فوراً، يمكن إعطاء الديازيبام كمحلول مستقيمي. أما الميدازولام (أنفياً) فقد يكون مفضلاً في المؤسسات (مثل مستشفيات الأمراض النفسية) عن الإعطاء المستقيمي للديازيبام لأن مطاوعة المريض ومقدم الرعاية تكون أفضل. وغالباً ما يعطى *الكوميثيازول* في

[4] الأنشطة المرتبطة مع التفكير والتعلم والذاكرة.

الحالة الصرعية لأنه أسهل إعطاءً ولكن ليس له أثر مطوَّل مضاد للاختلاج ويسبب كذلك خموداً تنفسياً ونقص ضغط الدم. وتوجد التفاصيل عن التدبير العلاجي في (الجدول 1.20).

عندما تنتهي الحالة الإسعافية، لابدَّ من استقصاء سبب النوبة وإعادة بدء المعالجة السوية، وقد تكون سلفات المغنـــزيوم أفضل من الفنيتوين في المعالجة المتبعة للاضطراب النوبـــي في حالة الارتعاج eclampsia (راجع الفصل 23 أيضاً)[5].

قلما يستخدم البارالدهيد الآن. فله طعم ورائحة كريهين، ويفرغ جزئياً عبر الرئتين دون تبدل (يستقلب 75% منه، عمره النصفي 5 ساعات)، وهو مهيج (ينبغي تجنب إعطائه في القرحة الهضمية) ويسبب نخراً عضلياً مؤلماً عند حقنه عضلياً. وهو يذيب المحاقن البلاستيكية.

الجدول 1.20: معالجة الحالة الصرعية status epilepticus عند البالغين

الحالة المبكرة early	لورانزيبام Loranzepam 4 ميلي غرام وريدياً ويعاد مرة بعد 10 دقائق عند الحاجة، أو كلونازيبام Clonazepam 1 ميلي غرام وريدياً على مدى 30 ثانية ويعاد عند الحاجة، أو ديازيبام Diazepam 10 – 20 ميلي غرام على مدى 2 – 4 دقائق ويعاد مرة بعد 30 دقيقة عند الحاجة.
الحالة الوطيدة estoblished	فنيتوين Phenytoin 15 – 18 ميلي غرام/كغ وريدياً بمعدل 50 ميلي غرام/دقيقة، أو/وفينوباربيتون 20 – Phenobarbitone 10ميلي غرام/كغ وريدياً بمعدل 100 ميلي غرام/دقيقة.
الحالة الحَرُونة refxactory	ثيوبنتال Thiopental أو بروبوفول Propofol أو ميدازولام Midazolam مع عناية مكثفة داعمة.

فارماكولوجيا الأدوية الفردية
Pharmacology of individual drugs

الأدوية المستعملة في معالجة الصرع مدرجة في (الجدول 2.20).

الكربامازبين CARBAMAZEPINE

يمتلك الكربامازبين (تيغريتول) مجالاً من الأفعَال التـــي ربما من أهمها حصار قنوات أيونات الصوديوم المعتمدة على الفولطاج، التـــي تنقص استثارية الغشاء.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب الكربامازبين بدرجة زائدة، وأحد المنتجات الرئيسية هو الإيبوكسيد epoxide (شكل فعّال كيميائياً)، ويمتلك فعّالية مضادة للاختلاج شبيهة بالدواء الأصل لكنه قد يسبب بعض تأثيراته الضائرة. ينخفض العمر النصفي للكربامازبين من 35 ساعة إلى 20 ساعة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، وينتج ذلك عن استحداث الإنزيمات الكبدية التـــي تستقلبه كما تستقلب الأدوية الأخرى، التـــي تتضمن الكورتيكوستيرويدات (الكظرية أو مانعة الحمل) والثيوفيلين أو الوارفارين، يثبط السيميتيدين والفالبروات استقلابه. توجد تآثرات معقدة مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع، وهي التـــي تشكل سبباً للمعالجة الأحادية الدواء.

تؤخذ الأقراص المعيارية مرتين في اليوم، لكن عند استعمال جرعات أعلى فلابدَّ من اتباع نظام ثلاث مرات في اليوم أو الأربع. تتوفر المستحضرات المستقيمية والسائلة، لكن لا توجد مستحضرات تعطى وريدياً.

الاستعمالات Uses. يستعمل الكربامازبين في معالجة النوبات المتعممة الثانوية والجزئية، والنوبات المتعممة الأولية، ولأن دواءً آخر مضاداً للصرع، وهو الفنيتوين كان مفيداً في ألم العصب *الثلاثي التوائم* أحياناً فقد جُرِّب الكربامازبين لهذه الحالة، ولذا يعدُّ الآن دواء الاختيار لها.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن أعراضاً عصبية مركزية (تغيُّم الرؤية القابل للعكس، الشَفَع، الرَنَح) وخمود التوصيل القلبـــي الأذينـــي البطينـــي. وتحدث كذلك أعراض هضمية وطفح جلدي واضطرابات دموية وخلل وظيفي كبدي وكلوي. ويحدث تلين العظام بتعزيز استقلاب فيتامين D (تحريض الإنزيم) خلال سنوات، ويؤدي أيضاً إلى نقص الفولات. ويقلل التعزيز الإنزيمي نجاعة موانع الحمل المركبة أو البروجسترونية المفعول فقط. يسبب الكربامازبين خلل الوظيفة المعرفية بدرجة أقل من الفنيتوين.

---

[5] Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Lancet 345: 1455- 1463

الجدول 2.20: أدوية الاختيار لمعالجة الصرع

الاضطراب النوبَــي	الدواء	الجرعة الفموية اليومية العادية: البالغ	الجرعة الفموية اليومية العادية: الطفل
النوبات المتعممة			
المتعممة الأولية المقوية الرمعية (الصرع الكبير grand mal)			
	أدوية الاختيار		
	فالبروات الصوديوم Sodium valproate	1 – 2 غرام	15 – 40 ميلي غرام/كيلوغرام
	لاموتريجين Lamotrigine	(a)	(a)
	الأدوية البديلة		
	كلونازيبام Clonazepam	2 – 6 ميلي غرام	< 1 سنة 5.0 – ميلي غرام 1 – 5 سنوات 1 – 3 ميلي غرام 5 – 12 سنة 3 – 6 ميلي غرام
	توبيرامات Topiramate	200 – 400 ميلي غرام	5 – 9 ميلي غرام/كيلوغرام (2 – 16 سنة)
	كربامازبين (b) Carbamazepine	0.8 – 1.2غرام	< 1 سنة 100 – 200 ميلي غرام 1 – 5 سنوات 200 – 400 ميلي غرام 5 – 10 سنوات 400 – 600 ميلي غرام 10 – 15 سنة 0.5 – 1 غرام
	فنيتوين Phenytoin	200 – 400 ميلي غرام	4 – 8 ميلي غرام/كيلوغرام
الغيبة (الصرع الصغير petit mal)			
	أدوية الاختيار		
	إيثوسكسيميد Ethosuximide	1 – 1.5 غرام	> 6 سنوات 1 – 1.5 غرام
	فالبروات الصوديوم Sodium Valproate	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	الأدوية البديلة		
	كلونازيبام Clonazepam	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	لاموتريجين Lamotrigine	(a)	(a)
الغيبة اللانموذجية، تأترية عضلية myotonic ونائية atonic			
	أدوية الاختيار		
	فالبروات الصوديوم Sodium valproate	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	كلونازيبام Clonazepam	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	لاموتريجين Lamotrigine (c)	(a)	(a)
	فنيتوين Phenytoin	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	إيثوسكسيميد Ethosuximide	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	فينوباربيتال Phenobarbital	60 – 90 ميلي غرام	5 – 8 ميلي غرام/كيلوغرام
الرمعية العضلية myoclonic			
	أدوية الاختيار		
	فالبروات الصوديوم (d) Sodium valproate	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	كلونازيبام Clonazepam	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	الأدوية البديلة		
	لاموتريجين Lamotrigine	(a)	

الجدول (2.20) متابعة

الاضطراب النوبـــي	الدواء	الجرعة الفموية اليومية العادية	
		البالغ	الطفل
النوبات المتعممة الجزئية و/أو الثانوية	أدوية الاختيار		
	كاربامازبين Carbamazepine	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	فالبروات الصوديوم Sodium valproate	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	الأدوية البديلة		
	فنيتوين Phenytoin	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	لاموتريجين Lamotrigine	(a)	(a)
	غابابنتين Gabapentin	0.9 – 1.2 غرام	0.9 غرام (26 – 36 كغ) 1.2 غرام (37 – 50 كغ)
	فيغاباترين Vigabatrin (e)	2 – 3 غرام	0.5 – 1 غرام (10 – 15 كيلوغرام) 1 – 1.5 غرام (15 – 30 كيلوغرام) 1.5 – 3 غرام (30 – 50 كيلوغرام) 2 – 3 غرام (> 50 كيلوغرام)
	توبيرامات Topiramate	(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)
	أكسكاربازبين Oxcarbazepine	0.6 – 2.4 غرام	
	ليفيتيراسيتام Levetiractam	1 – 3 غرام	

a. يتفاوت بين المعالجة الأحادية الدواء والمعالجة المساعدة، راجع توصيات المصنِّع.
b. يُتجنَّب إذا ترافقت النوبات الكبيرة مع غيبة أو نفضات رمعية عضلية.
c. يمكن أن يكون اللاموتريجين فعّالاً، خاصة إذا استخدم مع فالبروات الصوديوم.
d. وحده أو بالتزامن مع الكلونازيبام الذي يمكن أن يكون مؤازراً.
e. يستخدم عند البالغين كملاذ أخير، في الأطفال: يستخدم لعلاج التشنج الطفلي (المتلازمة الغربية). ولابدَّ من المراقبة المنتظِمة لساحة الرؤية.

أوكسكربازبين Oxcarbazepine. وهو يفعل كما في مضاهئة الكرباماربين عبر احصار قنوات الصوديوم الحساسة للفولطاج. يستقلب كثيراً وبسرعة في الكبد، والعمر النصفي للدواء الأصل ساعتان لكنه بالنسبة لمستقلبه الرئيسي (والذي له نشاط علاجي أيضاً) حوالي 11 ساعة. يختلف عن الكربامازبين في أنه لا يشكل الإيبوكسيد مما يفسر انخفاض التأثيرات غير المرغوبة في الأوكسكربازبين. الأوكسكربازبين محرض انتقائي لسيتوكروم إيزوإنزيم الذي يستقلب مانعات الحمل الفموية، وإن 50 ميكروغرام من مستحضر الإستروجين ضرورية لمنع الحمل. وهو لا يحرض الإنزيمات الكبدية بوجه عام.

يشبه الأوكسكربازبين بفعّاليته الكربامازبين وفالبروات الصوديوم والفنيتوين في معالجة النوبات المتعممة الثانوية والجزئية، إذ يمكن استخدامه إما كمعالجة أحادية الدواء أو كمعالجة رديفة.

إن التأثير الضائر المزمن الأشيع هو نقص صوديوم الدم، لكنه عادة ما يكون خفيفاً وعديم الأعراض وليس له أي أهمية سريرية. وتُستطب المراقبة المصلية الروتينية لصوديوم البلازما فقط عندما يكون هناك احتطار خاص، مثل المرضى الذين يتناولون مدرات بولية أو عند المسنين.

الفنيتوين PHENYTOIN

(أو ثنائي فينيل هيدانتوين diphenylhydantoin، إيبانوتين، ديلانتين) يبدل التدفقات الأيونية ويبدّل بدرجة رئيسية قنوات الصوديوم الأيونية المعتمدة على الفولطاج والموجودة في الغشاء العصبونـــي؛ وُصِف هذا الفعل بأنه تثبيت الغشاء. ويثبط كذلك انتشار (بدلاً من بدء) التفريغات النوبية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics يقدم الفنيتوين مثالاً جيداً عن تطبيق الحرائك الدوائية للحصول على وصف علاجي ناجح. ويجب مراعاة ما يلي:

- حرائك التشبّع (الرتبة صفر zero-order).
- تحريض الإنزيم الكبدي وتثبيط الإنزيم.
- الفرص الواسعة لحدوث تأثيرات غير مرغوبة هامة سريرياً.

حرائك التشبُّع Saturation kinetics. تجري هدركسلة hydroxylated الفنيتوين بوضوح في الكبد، وتصبح هذه العملية مشبَّعة عند الجرعات اللازمة لإحداث الأثر العلاجي. ولذا فإن الجرعات المنخفضة من الفنيتوين تَعرِض حرائك الرتبة الأولى، ولكن تتطور حرائك التشبُّع أو حرائك الرتبة صفر عندما يقترب التركيز من مجال التركيز البلازمي العلاجي (10 – 20 ميلي غرام/لتر)، ويعنـــي ذلك أنَ زيادة الجرعة لحجم ثابت ينتج عنها ارتفاع *غير متناسب disproportional في التركيز البلازمي للحالة الثابتة steady state*.

يمكن أن يُقدر العمر النصفي المفرد ذو المغزى السريري عندما يخضع الدواء لحرائك الرتبة الأولى فقط. ففي الجرعات المنخفضة التـــي تعطي تراكيز بلازمية تحت علاجية يكون العمر النصفي للفنيتوين حوالي 6 – 24 ساعة. أما عند تناول جرعات تعطي تراكيز بلازمية علاجية، حيث يصبح الاستقلاب مشبَّعاً، فيكون إطّراح الدواء أبطأ نسبياً. وهذا له مقتضيات هامة في رعاية المريض، فمثلاً يكون الوقت اللازم للوصول إلى التركيز البلازمي للحالة الثابتة بعد تزايد الجرعة (حوالي × 5 العمر النصفي) هو 2 – 3 أيام في الجرعات المنخفضة وحوالي أسبوعين في الجرعات المرتفعة. وهكذا ينبغي أن تكون زيادات الجرعة أصغر عندما تزداد الجرعة (ولذا توجد محفظة بعيار 25 ميلي غرام). ويظهر بوضوح أن مراقبة القياس التسلسلي للتركيز البلازمي سيساعد.

تحريض الإنزيم وتثبيطه Enzyme induction and inhibition. الفنيتوين محرِّض فَعُول للإنزيمات الاستقلابية الكبدية التـــي تؤثر عليه، وعلى أدوية أخرى وعلى مواد قوتية وداخلية المنشأ (تتضمن فيتامين D والفولات). وتكون نتائج ذلك ما يلي: انخفاض ضئيل في مستوى فنيتوين الحالة الثابتة على مدى الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، مع أنّ ذلك قد لا يكوَن ملاحظاً إذا كانت تعطي زيادات للجرعة. ويظهر تعزيز استقلاب أدوية أخرى كذلك، مثل الكرباماز بين، والوارفارين، والستيرويدات (كظرية أو تناسلية)، والثيروكسين، ومُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والدوكسي سكلين. وقد يحدث ذلك بأسلوب عكسي، يمكن أن تخفض مُحرِضات الإنزيم الأخرى كالريفامبيسين والإيثانول تراكيز الفنيتوين عندما يكون هناك قدرة على زيادة في التحريض الإنزيمي.

تتضمن الأدوية التـــي تثبط استقلاب الفنيتوين (مسببة ارتفاع تركيزه البلازمي) ما يلي: فالبروات الصوديوم، والسيميتيدين، والكوتريموكسازول، والإيزونيازيد، والكلورامفينيكول، وبعض مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية وثنائي السلفيرام disulfiram. ثمة كمية كبيرة من المعلومات المتناقضة، إذ ينبغي أن نضع في الذهن borne in mind احتمال التآثر في كل حالة توصف فيها أدوية أخرى لمريض يتناول الفنيتوين.

يرتبط 90% من الفنيتوين مع ألبومين البلازما وهكذا فإن تبدلات صغيرة جداً في الارتباط، مثلاً، الهبوط إلى 80%، سيؤدي إلى تراكيز أعلى من الدواء الحر والفعّال. ولما كان الدواء الحر متوافر لِيُستقلب، فإن أثر مثل هذه التبدلات ربما يكون قصير الأمد. يُمتص الفنيتوين المعطى فموياً بدرجة جيدة، لكن وجدت بعض مشكلات في التوافر البيولوجي الصيدلانـــي بحسب طبيعة السواغ المخفِّف في الكبسولة، وينبغي للمرضى استعمال المستحضر الدوائي نفسه دائماً. ينبغي ألا يعطى الفنيتوين بالعضل لأنه يترسب precipitate ويصعب امتصاصه، يمكن اذابته وإعطاؤه بالتسريب الوريدي على مدى ساعة، لكن يجب أن يؤخذ الحذر بإتباع تعليمات المصنِّع التـــي تتضمن استعمال مُرَشِّح متخلِّل in-line filter، لأن الفنيتوين قد يترسَّب أيضاً في سوائل التسريب، خاصة الدكستروز.

الاستعمالات Uses. يُستعمل الفنيتوين للوقاية من كل أنماط الصرع الجزئي، سواء أصبحت النوبات بعد ذلك

متعممة أم لا، وكذلك لمعالجة النوبات المتعممة والحالة الصرعية، لكنه لا يستخدم للنوبات المصحوبة بغيبة.

الاستعمالات الأخرى Other uses. لقد استعمل التأثير المثبت للغشاء للفنيتوين في اضطرابات النظم القلبية، و(نادراً)، في حالات الألم المقاوِمَة مثل ألم العصب الثلاثي التوائم.

التأثيرات الضائرة للفنيتوين Adverse effects. قد يتطور العديد منها ببطء شديد؛ تتضمن اختلالاً في الوظيفة المعرفية، مما قاد العديد من الأطباء لتفضيل الكربامازبين أو الفالبروات. تتراوح تأثيرات الجهاز العصبـي الأخرى من التهدئة إلى الهذيان إلى الاضطراب المخيخي الحاد إلى الاختلاج. ويحدث أيضاً اعتلال عصبـي محيطي، وتفاعلات جلدية تتضمن الأطفاح (مرتبط بالجرعة)، وغلظة الملامح الوجهية والزَّبَب (كثرة الشعر). كما قد يتطور فرط تنسج باللثة ويُميَّز أكثر عند الأطفال وعندما يكون هناك نقص في نظافة اللثة.

تتضمن التأثيرات الأخرى تقفع دوبويتران Duputren's واللمفومة الكاذبة. ويشيع حدوث درجة قليلة من كبر الكريات، أما فقر الدم فإنه ربما يحدث فقط عندما تكون الفولات القوتية غير كافية. وتستجيب هذه الحالة لإضافة الفولات (تزداد الحاجة للفولات لأنه تميم العامل cofactor في بعض تفاعلات الهدرلكسلة hydroxylation reactions التـي تحفَّز بالتحريض الإنزيمي الذي يقوم به الفنيتوين). ويحدث تلين العظم نتيجة زيادة استقلاب فيتامين D بعد سنوات من المعالجة.

تُعالج *الجرعة المفرطة* (التـي تسبب أعراضاً وعلامات مخيخية، وسبات، وانقطاع نَفَس) وفق مبادئ عامة. قد يبقى المريض فاقداً للوعي لفترة طويلة بسبب حرائك التشبع، لكنه يشفى إذا دُعِمَ الدوران والتنفس.

الفوسفنيتوين Fosphenytoin، طليعة دوائية للفنيتوين، ينحل في الماء وهو أكثر سهولة ومأمونيةً في الإعطاء، ويكون تحوله في الدم إلى فنيتوين سريعاً، ويمكن استعماله كبديل عن الفنيتوين في علاج الحالة الصرعية. (جدول 1.20).

فالبروات الصوديوم SODIUM VALPROATE

تُفعَل فالبروات الصوديوم (حمض الفالبرويك أو إيبليم Epilim) من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA transaminase حمض الغاما أمينوبوتيريك، وهذا الإنزيم مسؤول عن تعطيل الناقل العصبـي المثبط لحمض الغاما أمينوبوتيريك، ولذا يزيد تركيزه عند مستقبلاته.

يستقلب فالبروات الصوديوم في الكبد بدرجة كبيرة، وعمره النصفي حوالي 13 ساعة. يرتبط حوالي 90% منه بألبومين البلازما. يُعدُ فالبروات الصوديوم مثبطاً لا نوعياً للاستقلاب، فهو ينبط نفسه ويثبط استقلاب اللاموتريجين والفينوباربيتون والفنيتوين والكربامازبين. لا يُحرِض فالبروات الصوديوم الإنزيمات المستقلبة للدواء، لكن يُعزز استقلابه بالتحريض الناتج عن أدوية أخرى ومنها مُضادات الصرع.

إنَ فالبروات الصوديوم فعَالة في علاج مجال واسع من الاضطرابات النوبية، ومنها الصرع المتعمم والجزئي، وفي الوقاية من الاختلاجات الحرارية والصرع التالي للرضح.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد تكون مزعجة. والأساسية منها التـي تلقى الاهتمام (ولاسيّما عند النساء) هي زيادة الوزن، والإمّسَاخ teratogenicity (راجع آنفاً)، ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات، وفقدان الشعر والذي يعود لينمو بشكل أجعد[6]. قد يكون الغثيان أحد المشكلات. ويشاهد عند بعض المرضى ارتفاع في الإنزيمات الكبدية وعادة ما يكون عابراً دون دلالة سيئة، ولكن يجب رصد هذه الإنزيمات عن كثب حتـى تعود الاختبارات الكيميائية الحيوية لقيمها الطبيعية، إذ قلما يحدث فشل كبدي (يكون الاختطار أعظمياً خلال 2 – 12 أسبوعاً)، وكثيراً ما تعين هذه الحالة بالقهم والتوعك ونكسة النوبات. وتتضمن التفاعلات الأخرى التهاب البنكرياس واضطراب التخثر الناتج عن تثبيط تكدس الصفيحات (ينبغي أن يُقيَّم التخثر قبل الجراحة).

قد تسبب مُسْتَقْلَبات الكيتون ketone التباساً في فحص البول عند السكريين.

---

[6] ظنّنا أن التغير قد يستحسن من المرضى، لكن إحدى الفتيات فضلت أن يكون شعرها طويلاً ومستقيماً، وكان أحد الفتية يشعر بالخزي من تجعدات شعره وأصر على قص شعره وجعله قصيراً Jeavons P M 1977 Lancet: 359.

يطيل التثبيط الاستقلابـــي المحدث بالفالبروات فعل الأدوية المضادة للصرع المتشاركة بالإعطاء. (راجع ما سبق). يعدُّ هذا الأثر هاماً، يجب أن تنقص على سبيل المثال جرعة اللاموتريجين إلى النصف في المرضى الذين يتناولون أيضاً فالبروات الصوديوم.

البَارْبيتُورات BARBITURATES

تتضمن الأدوية المضادة للصرع من هذه المجموعة الفينوباربيتال (الفينوباربتون) (العمر النصفي 100 ساعة)، والميثيل فينوباربيتال، والبريميدون (الميزولين)، والذي يستقلب بدرجة كبيرة ليعطي الفينوباربيتال أي إنه طليعة دوائية. ما زالت تستعمل هذه في النوبات المتعممة؛ عادة ما تحدث التهدئة.

الكلونازيبام CLONAZEPAM

الكلونازيبا Clonazepam (الريفوتريل) (العمر النصفي 25 ساعة): هو بنـــزوديازبين يستعمل كدواء من الخط الثانـــي في معالجة الصرع المتعمم الأولي وفي الحالة الصرعية (الجدول 1.20).

الفيغاباترين Vigabatrin (السابريل) (العمر النصفي 6 ساعات): يرتبط من الناحية البنيوية بالناقل العصبـــي التثبيطي في الجهاز العصبـــي المركزي (حمض غاما أمينوبوتيريك)، وهو يفعل من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA بأسلوب غير عكوس، وهكذا يتراكم GABA. يُعاد تخليق الإنزيم ناقل أمين حمض غاما أمينوبوتيريك GABA خلال 6 أيام. ولا يُستقلب الفيغاباترين ولا تُحرِّض الإنزيمات الكبدية المستقلبة للدواء.

يكون الفيغاباترين فعّالاً في النوبات الجزئية والمتعممة الثانوية والتـــي لا يتم التحكم بها كما ينبغي بمُضادات الاختلاج الأخرى، ويكون فعّالاً كذلك في التشنج الطفلي كمعالجة أحادية الدواء. لكنه يؤزِّم الغيبة والنوبات الرمعية العضلية.

تصبح التأثيرات غير المرغوبة للدواء في بعض الأحيان ظاهرة بعد الاستعمال المطول فقط، والفيغاباترين مثال على هذه الحالة. لقد رُخِّص الفيغاباترين لعدد من السنوات قبل أن يُكتشف أنه يسبب تضيق المجال البصري في 40% من المرضى، وهو أثر مُخاتل insidious ويقود إلى حالة رؤية نفقية لا عكوسة irreversible tunnel vision[7]. وإن اكتشاف هذه الحالة يؤكد قيمة برامج ترصد surveillance الدواء بعد التسويق[8]. يُستطب الفيغاباترين الآن فقط عند المصابين باضطرابات نوبية نوعية مستجيبة لهذا الدواء (في الأعلى) وليس غيرها. وينبغي أن يخضع المرضى لمراقبة ساحة الرؤية بفواصل قدرها 6 أشهر أثناء تناولهم للدواء. تشبه التأثيرات الضائرة الأخرى التـــي تصيب الجهاز العصبـــي المركزي تلك المشاهدة في الأدوية المضادة للصرع بوجه عام، ولكنها تشمل التخليط والذُّهان. ويحدث زيادة في الوزن عند 40% من المرضى خلال الأشهر الستة الأولى من المعالجة.

اللاموتريجين Lamotrigine يؤثر من خلال تثبيت الغشاء العصبونـــي السابق للمشبك باحصار أقنية الصوديوم المعتمدة على الفولطاج (وهي خاصة يشترك فيها مع الكربامازبين والفنيتوين)، ويقلل إطلاق الحموض الأمينية الاستثارية كالغلوتامات والأسبارتات. يسمح عمره النصفي (24 ساعة) بجرعة يومية مفردة منه.

يعدُّ اللاموتريجين فعّالاً كمعالجة أحادية الدواء أو معالجة مساعدة في علاج النوبات المقوية الرمعية الجزئية أو المتعممة الأولية أو الثانوية. وهو دواء جيد التحمل عموماً لكنه قد يسبب تأثيرات ضائرة خطيرة على الجلد، تشمل متلازمة ستيفنـــز جونسون وتقشر الأنسجة المتموتة البشروية السمي (يكون مميتاً في حالات نادرة). يمكن أن يُقلل اختطار التأثيرات الجلدية إذا بدأت المعالجة بجرعة منخفضة ورُفعت ببطء. تزيد المعالجة المصاحبة بالفالبروات (التـــي تثبط الاستقلاب وبالتالي تعطيل اللاموتريجين) من الخطر. بينما يسرع الكربامازبين والفنيتوين والبريميدون التعطيل الاستقلابـــي للاموتريجين، ولذا يجب أن يعطى بجرعة أعلى عندما يُشارك مع هذه الأدوية.

---

7 Eke T, Talbot J F et al. 1997 British Medical Journal 314: 180-181.

8 Wilton L V, Stephens M D B, Mann R D 1999 British Medical Journal 319: 1165-1166.

الغابابنتين Gabapentin هو مضاهئ لحمض غاما أمينوبوتيريك، ومنحل بالدسم بما يكفي لعبور الحائل الدموي الدماغي لكن طرز فعله غامض. ويطرح دون تبدل، وهو (بخلاف العوامل المضادة للصرع الأخرى) لا يحرض الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى أو يثبطها.

الغابابنتين فعّال فقط في علاج النوب الجزئية والصرع المتعمم الثانوي (وليس الغيبة أو الصرع الرمعي العضلي)، بتوليفه مع عوامل مُوَطِّدة، ويستعمل في ألم الاعتلال العصبي. قد يسبب الغابابنتين النيمومة somnolence، وعدم الاستقرار، والدوخة، والتعب.

توبيرامات Topiramate تملك مجالاً من الأفعَال تتضمن إحصار قنوات الصوديوم الحساسة للفولطاج، واستعزاز enhancement فعَالية حمض غاما أمينوبوتيريك، وربما إحصاراً ضعيفاً لمستقبلات الغلوتامات. يسمح العمر النصفي (21 ساعة) بجرعة يومية واحدة، ويُفرغ في البول أساساً دون تبدل.

تستعمل التوبيرامات كمعالجة مساعدة adjunctive treatment في علاج النوب الجزئية، مع التعميم الثانوي أو بدونه. يُحدد استعمالها بتأثيراتها غير المرغوبة، خاصة التهدئة، وصعوبة التسمية وفقد الوزن. وقد يحدث حَسَر myopia حاد وارتفاع ضغط باطن العين.

الليفيتيراسيتام Levetiracetam يفعل بطريقة مختلفة عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع. يمتلك طيفاً واسعاً ممكناً من الاستعمال، لكنه يستعمل حالياً للمعالجة المساعدة في النوبات الجزئية مع التعميم الثانوي أو من دونه. يمتص بأكمله وبسرعة بعد الإعطاء الفموي، وهو فعَال عند إعطاءه بجرعتين يومياً، ويبدو أن منسبه العلاجي مرتفع، وأشيع التأثيرات الضائرة هي: الوهن، والدوخة، والنعاس.

السكسينيميدات Succinimides يختلف *الإيثوسكسيميد Ethosuximide* (زارونتين) (العمر النصفي 55 ساعة) عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع في أنه يحصر نمطاً خاصاً من قنوات الكالسيوم، وهو فعَالٌ في النوب الصرعية المصحوبة بغيبة (الصرع الصغير)، ويستعمل على نحو نوعي لهذه الحالة.

تتضمن التأثيرات الضائرة اضطراباً معدياً، وتأثيرات في الجهاز العصبي المركزي، وتفاعلات أرجية منها كثرة اليوزينيات والاضطرابات الدموية الأخرى، والذئبة الحمامية.

الباركنسونية Parkinsonism

ملاحظة حول الفيزيولوجيا المرضية
A NOTE ON PATHOPHYSIOLOGY

يصيب داء باركنسون[9] واحداً من كل 200 من السكان المسنين. وعلى نحو عام، ينجم عن تنكس يصيب المادة السوداء[10] في الدماغ المتوسط، وما يتلوه من فقدان للعصبونات التي تحوي الدوبامين في السبيل السوداوي المخططي (الشكل 3.19). لا يوجد علاج معروف لهذه الحالة، لكن يمكن للمعالجة الدوائية (إن دُبرت كما ينبغي) أن تُحسن نوعية الحياة في هذا الداء المترقي.

ثمة *نظامان متوازنان* مهمان في التحكم خارج الهرمي بالفعَالية الحركية في مستوى الجسم المخطط والمادة السوداء: يكون الناقل العصبي في أحدهما هو *الأستيل كولين* وفي الآخر الدوبامين. يحدث في داء باركنسون فقدان تنكسي في العصبونات الدوبامينية السوداوية المخططية، وتنتج أعراض هذا الداء وعلاماته عن *نفاد الدوبامين dopamine depletion*.

تسبب أدوية محددة ظهور ملامح داء باركنسون أيضاً، ويستعمل التعبير العام (الباركنسونية) ليغطي الداء والحالات المُحرضة دوائياً معاً. يتألف *ثالوث الأعراض* لهذا المرض من: *بطء الحركة bradykinesia*، *والصمل rigidity*، *والرعاش tremor*. وقد يطور المرضى الذين يتلقون الليفودوبا لفترة طويلة ظاهرة (تشغيل - إيقاف) التي يحدث فيها خلل حركة مفاجئ ومفجع (طور التشغيل)، يتناوب مع نقص

---

[9] جيمس باركنسون (1755-1824)، طبيب، وصف الشلل الرُّعاش (داء باركنسون) في 1817.

[10] *المادة السوداء* يعبر عنها بالمصطلح لاتيني (*Substantia nigra*). هي جزء إكليلي في هذه المنطقة من الدماغ يظهر مناطق سوداء مميزة، ترى بالعين المجردة في الدماغ الطبيعي، وتكون غائبة من أدمغة المرضى المصابين بداء باركنسون.

الحراك hypokinesia (طور الإيقاف). وكتب أشهر من عانـى من هذا المرض، وهو طبيب، يصف حالته:

"من أكثر الجوانب المتعبة في هذه الحالة هو مدى تداخلها مع الأحداث البسيطة في الحياة اليومية. ليس هناك شيء سهل في داء باركنسون. يصعب أداء أي مهمة حتـى التـي يرجّح التحكم بها. يرفض زر الأكمام أن يجد طريقه إلى مكانه، تسكن زوجتـي خارج البلدة وأنا أفتقد العشاء السنوي. لست قادراً على أن أدس الفكة من فاتورة 5 دولارات في محفظتـي، ولن أستطيع ربط ربطة العنق ولا القيام بربط الحذاء. وإن قطعة من اللحم تسد الحلق. يجب أن يتوقع المرء في داء باركنسون الأمور غير المتوقعة... بدأ مرضي قبل خمس سنوات بتضييق الخناق علي، حيث أصبح أكثر شراسة وأصعب في التعامل معه. أصبح لدي انـزعاج متزايد من فرط الحراك. كان صوتـي منخفضاً بعض الشيء، أصبحت الفترات التـي تسقط فيها قدمي مجمدة على الأرض عادية. لقد فقدت الفوائد التـي كنت أستمتع بها سابقاً بوقت الراحة عندما انتقلت من الجرعة الفعّالة إلى الجرعة التـي لها تأثيرات ضائرة ثقيلة الظل. ولقد أصبت بفترة (إيقاف)... في كشك الهاتف[11]...".

أغراض المعالجة Objectives of therapy

يمكن أن يُسترد التوازن الدوبامينـي/الكولينـي باستخدام الآليات التالية:

1. **استعزاز النشاط الدوبامينـي** بالأدوية التـي يمكن أن:
أ. تعيض الدوبامين *العصبونـي* من خلال الإمداد بالليفودوبا (الذي يعدُّ طليعته الطبيعية)، وإن إعطاء الدوبامين نفسه غير فعّال إذ إنه لا يعبر الحائل الدموي الدماغي.
ب. تفعل *كنواهض للدوبامين* (بروموكريبتين، بيرغوليد، كابيرغولين، أبومورفين).
ج. *تطيل* فعل الدوبامين من خلال التثبيط الانتقائي لاستقلابه (سيليغيلين).
د. *تطلق* الدوبامين من مخازنه وتثبيط استرداده (أمانتادين).

2. **إنقاص النشاط الكولينـي** بوساطة الأدوية المُضادة للمُسكارين (مضادة الكولين outicholinergic[12])؛ يكون هذا الأسلوب أكثر فعّالية ضد الرعاش والصمل، وأقل فعّالية في معالجة بطء الحركة (ومنها العلاجية المنشأ، التـي تسببها مناهضات مستقبلات الدوبامين).

إنَّ هذين الأسلوبين فعّالان في المعالجة ويمكن مشاركتهما لإعطاء نفع أكبر. لذا فقد نعرف دون أن نتعجب أن الأدوية التـي تطيل فعل الأستيل كولين (مُضادات الكولين إستراز) أو الأدوية التـي تستنفد deplet مخازن الدوبامين (ريزبين) أو التـي تُحصِر مستقبلات الدوبامين (مُضادات الذهان مثل الكلوربرومازين) ستفاقم أعراض الباركنسونية أو ستحرض حدوث حالة مشابهة للباركنسونية.

تتضمن الأجزاء الأخرى من الدماغ التـي تُكتنف فيها الأجهزة الدوبامينية اللبَّ medulla (المسؤول عن تحريض القيء) والوطاء (كبت إفراز البرولاكتين) ومسارات محددة ذاهبة إلى قشرة المخ. يمكن تفسير التأثيرات المختلفة للأدوية الدوبامينية من خلال تفعيل هذه الأنظمة، أي القيء وكبت ثرّ اللبن (وعلى نحو رئيسي ناهضات الدوبامين المباشرة) وأحياناً مرض الذُهان. تفعل مُضادات الذُهان الكلاسيكية (راجع الفصل 19) التـي استُعملت لتدبير السلوك الذُهانـي من خلال إحصار مستقبلات الدوبامين D_2 وأيضاً (كما يتوقع) قد تسبب مُضادات الغثيان أحياناً ثرَّ اللبن، ويمكنها أن تحرض الباركنسونية. تُخفف الباركنسونية المحدثة بالدواء باستخدام مُضادات المُسكارين، ولكن ليس باستعمال الليفودوبا أو مُضاهئات الدوبامين، ولأن مُضادات الذُهان تُحصِر مُستقبلات الدوبامين حيث تعمل تلك الأدوية. لما كانت العديد من مُضادات الذُهان لها بعض الفعّالية المضادة للمُسكارين فإن أنجع الأدوية بهذا الصدد مثل الثيوريدازين هي الأقل احتمالاً للتسبب بالباركنسونية.

[11] Salzman E W 1996 Living with Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 334: 114-116.

[12] مصطلح مُضادُ المُسكارين يفضل الآن (راجع الفصل 21).

أدوية داء باركنسون

Drugs for Parkinson's disease

الأدوية الدوبامينية DOPAMINERGIC DRUGS

الليفودوبا ومثبطات نازعة كاربوكسيل الدوبا

Levodopa and dopa-decarboxylase inhibitors

يعدُّ الليفودوبا (دوبا – هو اختصار لديهيدروكسي فنيل آلانين) الحمض الأميني الطليعة الطبيعي للدوبامين. ولا يمكن استعمال الأخير لأنه يستقلب بسرعة في المِعى والدم والكبد بوساطة الأكسيداز أُحاديِّ الأمين MAO والكاتيكول -O- ناقِلَةُ الميثيل catechol-*O*-methyltransferase، وحتى الدوبامين المعطى عن طريق الوريد أو الدوبامين المشكل في النسج المحيطية لا يكفي انحلاله في الدسم لينفذ إلى الجهاز العصبي المركزي. أما الليفودوبا فإنه يمتص بسهولة من المِعى الدقيق العلوي بوساطة نقل الحمض الأميني الفعّال، وهو يملك عمراً نصفياً قدره 1.5 ساعة. ويستطيع أن يعبر الحائل الدموي الدماغي بنقل فعّال مشابه، ويخضع لعملية نزع كاربوكسيل داخل الدماغ (وذلك بنازع كاربوكسيل الدوبا) ليتحول إلى الناقل العصبي *الدوبامين*.

لكن أحد المساوئ الرئيسية هي أن الليفودوبا يخضع لعملية نزع الكربوكسيل بدرجة كبيرة في النسج المحيطية أيضاً، ولذا فإن حوالي 1 – 5% فقط من جرعة فموية من الليفودوبا تصل إلى الدماغ. وهكذا يجب أن تعطى كميات كبيرة من الليفودوبا. وتثبط هذه الكميات الإفراغ المعدي، يصبح الإيتاء delivery إلى موقع الامتصاص شاذاً، وتحدث تموجات في التركيز البلازمي. يسبب هذا الدواء ومستقلباته تأثيرات ضائرة هامة من خلال أفعاله المحيطية، وأبرزها الغثيان، ويسبب أيضاً لا نظمية قلبية ونقصاً في ضغط الدم الوضعي. ولقد اجتنبت هذه المشكلة بدرجة كبيرة من خلال تطوير مثبطات الإنزيم *النازع للكربوكسيل* (التي لا تدخل إلى الجهاز العصبي المركزي) ولذا فهي تمنع الاستقلاب *خارج الدماغي* فقط لليفودوبا. تُعطى هذه المثبطات بالمشاركة مع الليفودوبا، وثمة مجال واسع من المستحضرات التي تشمل مثبطات نازع الكربوكسيل مع الليفودوبا وهي:

- *كوكاريلدوبا co-careldopa* (كاربيدوبا carbidopa + ليفودوبا levodopa بنسب 50/12.5 ميلي غرام، 100/10، 100/25، 250/25) (سينيميت Sinement).
- *كوبينديلوبا co-beneldopa* (بينسيرازيد benserazide + ليفودوبا levodopa بنسب 50/12.5 مع 100/25، 200/25) (مادوبار Madopar).

تُنتج التوليفات combinations التراكيز الدماغية نفسها التي تنجم من الليفودوبا وحده، لكن يلزم 25% فقط من الجرعة، فهي تُسهل فعل الليفودوبا وتقلل وقوع التأثيرات الضائرة (ولاسيّما الغثيان) من حوالي 80% إلى أقل من 15%.

تدبير الجرعة Dose management

يُدخل الليفودوبا المفرد أو بالتوليف (انظر أعلاه) بالتدريج ويُعاير بحسب الاستجابة، وتُبدل الجرعة كل أسبوعين. تُزاد الجرعة لتوفر منفعة كافية لكل مريض على حدة، وليس كجرعة معيارية لأن هذا الأمر كثير التغير.

تعدُّ مطاوعة المريض مهمة. أما التوقف المفاجئ عن استكمال المعالجة فيؤدي إلى نكس شديد.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. هي حدوث نقص *ضغط الدم الوضعي Postural hypotension*. وقد يكون الغثيان عاملاً مُقيِّداً إذا زيدت الجرعة بسرعة كبيرة جداً؛ يمكن في هذه الحالة المساعدة بإعطاء السيكليزين 50 ميلي غرام قبل 30 دقيقة من الطعام أو باستخدام دومبيريدون (يدخل قليل منه إلى الدماغ). وإن خلل *الحركة dyskinesia* الذي يحرضه الليفودوبا يأخذ شكل نفض لا إرادي في الطرف أو الرأس أو الشفة أو حركات لسانية مما يقيد كثيراً من طريقة استعمال الدواء (انظر لاحقاً). قد ترى تبدلات نفسية mental changes تتضمن الاكتئاب الذي يعدُّ شائعاً (وأفضل ضبط له هو استعمال مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات) إضافة للأحلام والهلوسات والوُهامات (يمكن للكلوزابين أن يساعد في العلاج) يحدث *هياج agitation وتخليط confusion* لكنه قد يصعب تقرير ما إذا كانت ناتجة عن الدواء أو عن مرض. وقد تكون الأدوية في هذه الظروف مسؤولة عن إحداث

تخليط سمي (مُضادات المُسكارين ومُضاهئات الدوبامين المباشرة) وعندها يتم سحبها.

التآثرات Interactions. تحدث مع مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية، يُحصَّن الدوبامين أحادي الأمين المُتشكِّل من الليفودوبا من التحطيم، فيتراكم ويسلك المسار الطبيعي في التحول إلى نورأدرينالين (نورأبينفرين) وذلك بوساطة دوبامين β- هيدروكسيلاز، وهذا يؤدي إلى *فرط ضغط الدم الوخيم*. وربّما يكون التداخل مع مثبط الأكسيداز أحادي الأمين -B (MAOI-B) السيليجيلين selegilline علاجياً (انظر أدناه). إن مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مأمونة الاستخدام. يناهض الليفودوبا تأثيرات الأدوية المُضادة للذُهان (حاصرات مستقبلات الدوبامين). تحرض بعض خافضات ضغط الدم التأثيرات الخافضة للضغط الموجودة في الليفودوبا. تتداخل مستقلبات الدوبامين في البول مع بعض الاختبارات المستخدمة في ورم القواتم phaeochromocy-toma، ويُفضَّل في مثل هؤلاء المرضى قياس الكاتيكولامينات البلازمية مباشرة.

إن الإنزيم النازع لكاربوكسيل الدوبا هو إنزيم معتمد على البيريدوكسين، قد يُحرِض الاستخدام المُصاحب للبيريدوكسين كحالات المداواة الذاتية بمستحضر متعدد الفيتامين التحويل المحيطي لليفودوبا إلى دوبامين، وهكذا تصبح الكمية المتوافرة لدخول الجهاز العصبي المركزي أقل وتزول المنفعة. لم يعد هذا الأثر يظهر (بالطبع) بعد الاستخدام الحالي المعتاد لتوليفات الليفودوبا – مثبط نازع الكربوكسيلاز.

ناهضات الدوبامين Dopamine agonists

تقوم هذه المركبات بمُحاكاة تأثيرات الدوبامين، الناهض الداخلي المنشأ، الذي ينبه النمطين الرئيسيين من مستقبلات الدوبامين D_1, D_2، (المقترنة على التوالي مع تنبيه الأدنيليل سيكلاز وتثبيطه). تُعد مُستقبلة D_2 الهدف الرئيسي في داء باركنسون، يُعزز تنبيه D_1 المزمن الاستجابة لتنبيه D_2 على الرغم من فعله التثبيطي الحاد لمُحلقة الأدينيليل adenylyl cyclase. وإن المشاكل الرئيسية في الدوبامين (أي في طليعته الدوائية الليفودوبا) هو عمره النصفي القصير وربما نتائج إيصال كميات كبيرة من الركيزة substrate إلى السبيل التأكسدي oxidative pathway بوساطة الأُكسيداز أحادي الأمين. ومن جهة أخرى، فإن مشكلات تطوير بدائل تخليقية هي:

- إعادة تشكيل التوازن الصحيح بين تنبيه D_1 وD_2 (يعدُّ الدوبامين انتقائياً لُمستقبلة D_1 إلى حد ما في أجهزة التجربة، لكن أثره المتشابك في الحي in vivo يحدد أيضاً من خلال كمياته النسبية ومواقع المستقبلات التـي تختلف بين المصابين بداء باركنسون والأشخاص الطبيعيين).
- اجتناب التأثيرات غير المرغوبة لمستقبلات D_2 المحيطية، خاصة المعدية.
- تخليق ناهض aganist كامل وغير جزئي.

البروموكريبتين Bromocriptine (المشتق من الأرغوت): هو ناهض لُمستَقْبِلَة -D_2، وهو مناهض ضعيف أيضاً لُمستَقْبِلة ألفا الأدرينية. وكثيراً ما يستعمل مع الليفودوبا. يُمتص الدواء بسرعة بعد الإعطاء عن طريق الفم، والعمر النصفي 5 ساعات، وهكذا فإن فعله ألطف من الليفودوبا، فقد ينفع المرضى الذين يظهرون تدهوراً بعد إنهاء الجرعة باستخدامهم الليفودوبا. يجب البدء بجرعة منخفضة جداً (1 – 1.25 ميلي غرام فموياً في الليل)، وتزداد بفواصل أسبوعية تقريباً وبحسب الاستجابة السريرية.

إنّ الغثيان والقيء أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً، وقد تستجيب للدومبيريدون، ولكنها تميل لأن تصبح أقل ملاحظة باستمرار المعالجة. وقد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي دوخة أو غشياً. وقد يحدث في الجرعات العالية ارتباك وتوهمات وهَلاَوِس، وأما بعد الاستعمال الطويل فيحدث انصباب جنبـي وتليف خلف الصفاق.

الليزوريد Lisuride (العمر النصفي ساعتان) **والبيرغوليد Pergolide** (العمر النصفي 6 ساعات): شبيهان بالبروموكريبتين، مع أن الثانـي ينبه مستقبلات D_1 أيضاً. يملك *الكابيرغولين Cabergoline* (وهو مشتق أيضاً من الإيرغوت) عمراً نصفياً يتجاوز 80 ساعة. تسمح هذه المدة

الطويلة من الفعل بأن يستعمل كجرعة مفردة يومياً (أو مرتين في الأسبوع)، وهو ما يفضّله المرضى الذين غالباً ما يأخذون الأدوية الأخرى كل 2 – 3 ساعات، وقد قيِّم أيضاً في المشاكل التـي تحدث أثناء الليل والناجمة عن نقص الليفودوبا. *البراميبيكسول Pramipexole* هو مضاهئ لمستقبلات الدوبامين D_2 غير مشتق من الأرغوت، وهو أكثر فعّالية ضد الرُّعاش من الأدوية الأخرى. *الروبينيرول Ropinirole* هو ناهض مباشر لمستقبلات D_2 وهو أيضاً مشتق غير أرغوتـي non–ergot. ليس هناك معلومات كافية تسمح بالاختيار بين هذه الأدوية.

الأبومورفين Apomorphine يُشتق من المورفين ويملك خصائص بنيوية مشابهة للدوبامين، وهو ناهض كامل لمستقبلات D_1 وD_2. واستخدامه الرئيسي عند المرضى الصغار المصابين بتموجات حركية وخيمة وخلل حركة (ظاهرة إيقاف – تشغيل on-off phenomenon) حيث يُعطى بالحقن تحت الجلد أو بالتسريب للمرضى المقاومين لليفودوبا (طور الإيقاف). إن البدء السريع للفعل باستخدام الطريق تحت الجلد (يمكن تعليم الإعطاء الذاتـي للدواء) يُمَكِّن مكوِّن الإيقاف للإجهاد دون أن ينتظر المريض 45 – 60 دقيقة ليتم امتصاص جرعة فموية أخرى من الليفودوبا. قد يلزم الأبومورفين للمشاركة مع مضاد للقيء مثل الدومبيريدون (الذي لا يعبر الحائل الدموي الدماغي كما يفعل الميتوكلوبراميد)، وذلك لتجنب أثره المقيئ النوعي. تسبب الجرعة المفرطة تثبيطاً تنفسياً، وهو يُناهَضَ بالنالوكسون، ويستطيع الأبومورفين أن يحرض النعوظ القضيبـي (دون أن يسبب إثارة جنسية)، ويعزز الاستجابة القضيبية للتنبيه الجنسي الإبصاري.

تثبيط استقلاب الدوبامين

Inhibition of dopamine metabolism

تملك إنزيمات الأوكسيداز أحادية الأمين (MAO) وظيفة مهمة في تحوير المحتوى داخل العصبون في الناقل العصبـي. توجد الإنزيمات في شكلين رئيسين A وB، المحددين بوساطة ركائز نوعية، كل منها لا يمكن استقلابه بالشكل الآخر (الجدول 3.20). وتنشأ الأهمية العلاجية من استعراف هذين الشكلين من أنهما يُتجحان إلى مدىً معين في نسج مختلفة، ويمكن أن يثبط الإنزيم الموجود في تلك المواقع المختلفة انتقائياً بوساطة مثبطات مستقلة: يستعمل الموكلوبيميد moclo-bemide لتثبيط MAO-A (الذي يستعمل في الاكتـئاب، راجع الفصل 19)، والسيليجيلين لتثبيط MAO-B (الجدول 3.20).

السيليجيلين Selegiline هو مثبط انتقائي وغير عكوس للأكسيداز أحادي الأمين من النمط B. إن مشكلة مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية في أنها تمنع تَدرُّك الأمينات القوتية dietary ولاسيّما التيرامين، والذي يستطيع عندئذ أن يفعل مجموعياً كمحاكٍ للوُدي؛ وهذا يسمى "تفاعل الجبن cheese reaction" الرافع للضغط. وكما سيظهر من (الجدول 3.20) فإن السيليجيلين لا يسبب تفاعل الجبن، لأن الأكسيداز أحادي الأمين A ما زال موجوداً في الكبد ليستقلب التيرامين. ويقوم الأكسيداز أحادي الأمين A أيضاً باستقلاب التيرامين في نهايات العصب الودي، وهكذا فهو يوفر خطاً إضافياً من التحصين (التيرامين هو أمين فاعل غير مباشر حيث يزيح النورأدرينالين من النهايات العصبية). يقوم السيليجيلين في الجهاز العصبـي المركزي بتحصين الدوبامين من التدرك داخل العصبونـي، وليس له أي أثر على تراكيز هذه الأمينات في الفلح المشبكي synaptic cleft مثل السيروتونين والنورأدرينالين، التـي تُؤيَّد عادةً بمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين المستخدمة في الاكتئاب، ولذا لا يمتلك السيليجيلين فعلاً مضاد للاكتئاب.

لقد قُدم السيليجيلين selegiline مبدئياً على أساس الاعتقاد بأنه سيؤخر التدهور التالي لإنهاء الجرعة من خلال إطالة فعل الليفودوبا؛ اعتُقد فيما بعد أن هذا الفعل يمكن أن يكون محصِّناً للنورونات الدوبامينية وهكذا فهو يتيح البدء التالي بالمعالجة بالليفودوبا. وقد أصبح أحَدَ أكثر الأدوية التـي وصفت لمعالجة داء باركنسون. وعلى كل حال فقد فشلت التجارب السريرية التالية في تأكيد هذه التأثيرات، ولا ريب أن المعالجة المشـتركة باستخدام الليفودوبا والسيليجيلين

الجدول 3.20: أشكال الأكسيداز أحادي الأمين A وB (MAO –A وMAO–B): تفسير

يظهر الجدول تعريف هذه الأشكال المتماثلة بحسب ركائزها النوعية، ثم بحسب انتقائيتها (أو لا انتقائيتها) مقابل عدد من الركائز والمثبطات الأخرى. إنَ تحديد التأثيرات العلاجية والضائرة يدل على انتقائية المثبط وعلى الموقع النسيجي للإنزيم.

الإنزيم	MAO-A	MAO-A, B	MAO-B
الركيزة	السيروتونين Serotonine (راجع ما سيأتـــي)	النورأدرينالين Noradrenaline (النورأيبينفرين) (راجع ما سيأتـــي) الأدرينالينAdrenaline (الأيبينفرين) الدوبامين Dopamine التيرامين Tyramine	فنيل إيثيلامين Phenylethylamine
المثبطات	موكلوبيميد Moclobemide	ترانيلسيبرومين Tranylcypromin فينليزين Phemelizine إبرونيازيد Iproniozid	السيليجيلين Selegiline
الأنسجة	الكبد، الجهاز العصبـــي المركزي (العصبونات) والعصبونات الودية	راجع MAO-A و MAO- B	المعى، الجهاز العصبـــي المركزي CNS (الخلايا الدبقية)

الشرح: الركيزة النوعية للشكل A هي السيروتونين، أما للشكل B فهي الأمين غير الداخلي المنشأ (فنيل أثيل أمين) (موجود في كثير من أنواع الشوكولا). يمكن أن يستقلب النورأدرينالين والتيرامين والدوبامين بوساطة كلا الشكلين A وB. الشكل A هو الشكل الرئيسي في الكبد والعصبونات (سواء العصبية المركزية أم الودية المحيطية)، الشكل B هو الشكل الرئيسي في المِعى لكنه يوجد أيضاً في الكبد والرئتين والخلايا الدبقية في الجهاز العصبـــي المركزي.

كانت مرتبطة مع معدل وفيات زائد[13]، وأوقف العديد من المرضى السيليجيلين دون أن تتفاقم حالتهم. تدهوَّرت حالة القليل منهم على نحو حاد وتابعوا تناول السيليجيلين على الرغم من أن سبب هذه المنفعة ليس واضحاً.

الإنتاكابون Entacapone يثبط إنزيم الكاتيكول -O- ناقلة الميثيل (COMT)، وهذا الإنزيم هو أحد الإنزيمات الرئيسية المسؤولة عن استقلاب الدوبامين، وهكذا فإن فعل الليفودوبا يتطاول. وأفضل أثر له هو عند المرضى المصابين بتدهور مبكر نتيجة لإيقاف الجرعة، وهو يسمح لهم بأخذ الليفودوبا بفواصل قدرها 3 – 4 ساعات معطياً استجابة أكثر نفعاً وإمكانية في التنبؤ. يُفضَّل الإنتاكابون في حالة تناول المستحضرات ذات الفعل المديد من الليفودوبا والتـــي يكون عيبها الأساسي هو بداية الفعل البطيئة. ويمكنه أن يزيد خلل الحركة المشاهد في المراحل الأخيرة من داء باركنسون.

إطلاق الدوبامين Dopamine release

الأمانتادين Amantadine سبق اكتشاف نميطات مستقبلات الدوبامين، وكان اكتشافه كدواء مضاد للباركنسونية مثالاً عن الكشف بالصدفة السَرَنْديبية (موهبةُ الاكْتشاف بالصُدْفَة serendipity). فهو مضاد فيروسي لوحظ أنه مفيد (عندما أعطي لمريض بداء باركنسون مصاب بالنـــزلة الوافدة). ويبدو أن هذين التأثيرين غير مرتبطين. يظهر أنه يفعل من خلال زيادة تشكيل الدوبامين وتحريره، وإنقاص الاسترداد العصبونـــي. ويملك تأثيراً ضئيلاً مضاداً للمُسكارين أيضاً. هذا الدواء أقل فعَالية من الليفودوبا، الذي يُعزِّز فعله قليلاً. وهو أكثر فعَالية من الأدوية المضادة للمُسكارين المعيارية، ولكن قد يحدث تأثيراً مُضافاً additive effect. إن الأمانتادين خالٍ نسبياً من التأثيرات الضائرة ولكنه قد يسبب مع ذلك وذمة في الكاحل ankle (ربما تأثير موضعي على الأوعية الدموية)، ونقص ضغط الدم الوضعي، والتزرق الشبكي، واضطرابات الجهاز العصبـــي المركزي التـــي تتضمن: الأرق والهلوسة ونادراً النوب.

---

[13] Ben-Sholomo Y, Churchyard A, Head J, Hurwitz B, Overstall P, Ockelford J, Lees A J 1998 British Medical Journal 316: 1191-1196.

الأدوية المضادة للمُسكارين (المضادة الكولينية)

ANTIMUSCARINIC (ANTICHOLINERGIC) DRUGS

تنفع الأدوية المضادة للمُسكارين في الباركنسونية وذلك من خلال إحصارها لمُستقبلات الأستيل كولين في الجهاز العصبـــي المركزي. ولذا فهي تُصلحُ جزئياً عدم التوازن المحدث بنقصان الفعّالية الدوبامينية. وقد بدأ استعمالها عندما أعطي الهيوسين إلى مرضى مُصابين بالباركنسونية كمحاولة للتقليل من الإلعاب الناتج عن التأثير المحيطي، وتبين بعد ذلك أنه يملك تأثيرات مفيدة أخرى في هذا المرض. وتستعمل الآن مشتقات تركيبية فموياً. تشمل البنـــزيكسول benzhexol (تريهيكسيفينيديل)، والأورفينادرين orphenadrine، والبنـــزاتروبين benzatropine، وبروسيكليدين procyclidine والبيبيريدين biperiden. وثمة أدوية قليلة تسمح بالاختيار فيما بينها. تُنتج مُضادات المُسكارين تحسينات بسيطة في الرعاش والصمل والإلعاب والتيبس العضلي ومعص الساق. لكن تأثيرها قليل على بطء الحركة الذي يعدُ أكثر الأعراض المسببة للعَجزِ في داء باركنسون. وهي أيضاً فعّالة بالإعطاء العضلي أو الوريدي وذلك في خلل التوتر الحاد المحرض بالدواء.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة جفاف الفم، وتغيُّم الرؤية، والإمساك، واحتباس البول، والزرق glaucoma، والهَلاَوِس، والعيوب في الذاكرة، والحالات التخليطية الحادة والذُهان (التـــي يجب أن تُميز عن الخرف الكهلي).

معالجة داء باركنسون

Treatment of Parkinson's disease

إن الملامح الرئيسية التـــي تتطلب التلطيف هي *الرعاش والصمل وبطء الحركة*.

إن إجراءات **التدابير العامة General measures** هامة، وتتضمن تشجيع الأنشطة البدنية المنتظمة مع مساعدة نوعية مثل المعالجة الفيزيائية والمعالجة المقومة للنطق speech therapy والمعالجة المهنية.

المعالجة الدوائية DRUG THERAPY

تقوم الأدوية بالدور الأهم في تفريج الأعراض. ولم يعرف حتـــى الآن أي دواء يستطيع أن يبدل المساق المترقي للداء.

المعالجة الأولية Initial treatment

يجب أن تبدأ المعالجة فقط بعد تقدير ضرورتها في كل حالة على حدة. فمثلاً شاب يعمل عملاً يتطلب جهداً فيزيائياً يجب معالجته قبل شخص أكبر منه ومتقاعد. ويتوجب الموازنة بين هدفين متباينين هما: الرغبة في الحصول على تفريج مُرْضٍ من الأعراض الحالية وتجنب التأثيرات الضائرة التـــي تنتج عن المعالجة المستمرة الطويلة. وثّمة جدل حول ما إذا كانت المعالجة يجب أن تبدأ بالليفودوبا أو بناهض تخليقي دوبامينـــي. يقدم *الليفودوبا* التحسن الأفضل في الأعراض الحركية لكن يرتبط استعماله مع تطور خلل الحركة، والتـــي تكون حتمية بعد 5 – 10 سنوات وأحياناً أبكر من ذلك. أما ناهضات الدوبامين فلها تأثير حركي أضعف لكن إنتاجها لخلل الحركة أقل، ولذا يفضِّل بعض أطباء الجهاز العصبـــي إعطاء ناهض دوبامينـــي مفرد كخيار أولي. ومن المؤسف أنَ 30% فقط من المرضى يحصلون على استجابة حركية مُقبولة. ولذا ثمة خيار بديل هو بدء المعالجة بجرعة منخفضة من الليفودوبا للحصول على استجابة حركية جيدة، ثم إضافة ناهض دوبامينـــي عندما تبدأ الفائدة الأولية بالتضاؤل. يبدو أن الوضع في كلا الأسلوبين بعد 5 سنوات من المعالجة سيكون متشابهاً، ولكن باستخدام الليفودوبا منذ البداية فإن المريض سيكون قد حصل مبكراً على الاستجابة الحركية.

تعدُ *الأدوية المضادة للمُسكارين* ملائمةً فقط عند المرضى الصغار الذين يعانون من الرعاش والصمل بدرجة سائدة. فهم لا ينتفعون من بطء الحركة الذي هو العرض المعوق الأساسي. وتكون التأثيرات غير المرغوبة (الزرق الحاد الزاوية، والاحتباس البولي، والإمساك، والاضطراب النفسي) هي موانع استعمال مُضادات المُسكارين عند المسنين.

يمكن *للأمانتادين* أو السيليجيلين أن يؤخرا استعمال الليفودوبا أو ناهض الدوبامين التخليقي في المراحل المبكرة من المرض، إذا لزمت منفعة أعراضية خفيفة، لكن قلّما يكون هذا الأسلوب ضرورياً.

إنَ المسَاق النموذجي يكون بالمعالجة لمدة 2 – 4 سنوات

بالليفودوبا أو بناهض دوباميــــي، يبقى عجز المريض وأداؤه الحركي قريباً من الطبيعي على الرغم من تقدم المرض المستبطن. يُظهر 50% من المرضى بعد حوالي 5 سنوات مشكلات ناتجة عن المعالجة المديدة، أي يظهر خلل الحركة والتدهور التالي لإيقاف الجرعة مع ظاهرة (تشغيل – إيقاف). يفترض أن 100% من المرضى سوف يصابون بعد 10 سنوات.

يشمل *خلل* الحركة *dyskinesid* حركة تمعجية لا إرادية في الوجه والأطراف قد تكون ثنائية الطور (تظهر في بداية الاستجابة الحركية وفي نهايتها) أو تظهر في وقت بلوغ تركيز الليفودوبا البلازمي الأعظمي. وهي تستجيب أولياً لخفض جرعة الليفودوبا، ولكن مع حدوث بطء حركة ومع مرور الوقت يحدث نقص مترقي في نطاق الحصول على الفائدة دون حدوث تأثيرات غير مرغوبة.

يُدَبَّر التدهور deterioration الناتج عن إيقاف الجرعة بزيادة تواتر تناول جرعة الليفودوبا (2 – 3 ساعات مثلاً)، ولكن قد ينجم عنه ظهور خلل الحركة أو تدهوره. ثم تصبح الاستجابة الحركية أكثر قَصامة (هشةً brittle) مع تأرجحات مفاجئة بين فرط التحرك ونقص التحرك (ظاهرة تشغيل – إيقاف). ترتبط هذه التغيرات في الحقيقة بالجرعة، على الرغم من طبيعتها غير القابلة للتنبؤ على مدى يوم واحد، وهو أثر مرئي فقط عندما يُربط مع المداواة الكلية التـــي أُخذت خلال أسبوع.

لقد اقتُرح العديد من الاستراتيجيات للتغلب على هذه المشكلات. إذ تميل مستحضرات الإطلاق المضبَّط من الليفودوبا إلى أن تترافق مع استجابة أولية غير كافية ومع خلل حركة مسبب للعجز في نهاية الجرعة. ويبدو أن الأسلوب الفعّال هو استعمال مثبطات ناقل الكاتيكول –O– ميثيل (COMT) مثل الإنتاكابون، الذي يمكنه تلطيف التدهور المبكر الناتج عن إيقاف الجرعة دون أن يسبب خلل حركة. وهذا هو استطبابه الأساسي الآن. يأخذ كثير من المصابين بداء باركنسون في أي حدث على الأقل اثنين أو أكثر من الأدوية بفواصل زمنية متتالية كل يوم، أي إنه يتحكم بحياتهم.

قد يحول التسريب تحت الجلدي المستمر *للأبومورفين apomorphine* جودة حياة المرضى الشباب بتموجات حركية وخيمة وخلل الحركة، لكن قد يؤدي هذا إلى تأثيرات نفسية عصبية. إذا فشلت المعالجة الدوائية عند المرضى الصغار غير المصابين بالخرف non-demented، فقد يكون تنبيه التَّوضيع التَّجْسيْمِيّ للمِهَادُ التَّحْتَانــــي stereotactic subthalamotomy أو تنبيه التَّوضيع التَّجْسِيْمِيّ لما تَحْتَ المِهاد الثُنائِيُّ الجانب bilateral stereotactic subthalamic ناجحاً كثيراً مع القليل من الاختطار الناتج عن المضاعفات الجراحية بالأيدي الخبيرة.

يظهر حوالي 20% من مرضى داء باركنسون (خاصة المسنين منهم) اختلالاً في الذاكرة والكلام مع حالة تخليطية confusional متموجة وهَلاَوِس hallucinations. ولما كانت هذه الأعراض كثيراً ما تتفاقم بالمداواة فإنه من المفضل التقليل تدريجياً من المعالجة المضادة للباركنسونية، ولو على حساب إنقاص الحركة.

الباركنسونية المُحرِضة دوائياً

DRUG -INDUCED PARKINSONISM

تُحصِر الأدوية المضادة للذُهان الكلاسيكية (راجع الفصل 19) مستقبلات الدوبامين، وترتبط فعّاليتها المضادة للذُهان كثيراً بهذا الفعل، الذي يكتنف بوضوح المستقبلة D_2، المستقبلة D_2 هي الهدف الرئيسي في داء باركنسون. ليس من المفاجئ أن تقوم هذه الأدوية بتحريض ملامح سريرية شبيهة جداً بداء باركنسون المجهول السبب. إن فينوثيازينات البيبرازين مثل التريفلوبيرازين، والبوتيروفينونات مثل الهالوبيريدول هي أكثر الأدوية اكتنافاً. وفي سلسلة واحدة[14] مؤلفة من 95 حالة جديدة من الباركنسونية في مؤسسة لطب الشيخوخة ارتبطت حوالي 51% من الحالات مع أدوية موصوفة، وتطلب نصف هذه الحالات إدخالاً إلى المستشفى. وبعد سحب الدواء المسبب للأذية حدث برء معظم الحالات تماماً في سبعة أسابيع.

ولكن: ثمة سيدة عجوز واحدة تلقت علاجاً بالتريفلوبيرازين trifuoperazine (من أجل الرعب والقلق القليل) لمدة 5

[14] Stephen P J, Williamson J 1984 Lancet 2: 1082.

أسابيع، فاحتاجت 36 أسبوعاً لتشفى من الباركنسونية المُحرِضة بالدواء لكنها لم تتمكن مطلقاً من العودة ثانية للبيت.

عندما تكون الباركنسونية المُحرِضة بالدواء مزعجة يمكن أن يفيد تناول دواء مضاد للمُسكارين مثل البنـــزهكسول benzhexol. تثير مُضادات الذهان اللانموذجية تأثيرات خارج هرمية قليلة (راجع الفصل 19).

اضطرابات الحركة الأخرى
Other movement disorders

غالباً ما يكون الرُعاش الأساسي سليماً، لكن بعض الأشخاص قد يكونون عاجزين بسببه. يساعد الكحول من خلال فعل مركزي حوالي 50% من المرضى، لكن من الواضح عدم ملاءمته للاستعمال المديد، وينفع استعمال مُحصِر لمستقبلة بيتا الأدرينية مثل البروبرانولول بجرعة 120 ميلي غرام/يوم بنسبة 50%، وأحياناً ينفع الكلونازيبام والبريميدون.

تُرى التفاعلات الدوائية المُحرِضة لاختلال التوتر:

- كتفاعل حاد، عادة من نمط اللَّوي torsion، وتحدث بعد إعطاء مُضادات الذُهان المحصرة لُمستقبلات الدوبامين مثل الهالوبيريدول، ومُضادات القيء مثل الميتوكلوبراميد. ويمكن لدواء مضاد للمُسكارين مثل البيبيريدين أو البنـــزاتروبين، الذي يعطى عضلياً أو وريدياً وعلى نحو متكرر عند الحاجة، أن يفرج الحالة.
- عند بعض المرضى الذين يتناولون الليفودوبا لعلاج داء باركنسون.
- عند المرضى الصغار المعرضين لمعالجة مديدة بأحد مُضادات الذُهان، ويظهرون خلل الحركة المتأخر (انظر آنفاً).

التنكس الكبدي العدسي Hepatolenticular degeneration (داء ويلسون): ينجم عن فشل جينـــي في التخلص من النحاس الممتص من الطعام فيتجمع في الكبد والدماغ والقرنية والكليتين. إن خَلْب النحاس في المعى مع البنسيلامين (الفصل 15) أو الترينيتين trientine يمكن أن يوطد توازناً سلبياً للنحاس (مع القليل من التحسن السريري إذا بدأت المعالجة باكراً). يمكن أن يطور المرضى أيضاً تشمعاً cirrhosis، ويكون العلاج الأفضل زرع كبد سوي الموضع orthotopic liver transplantation.

الرقص Chorea يمكن أن يخفف أياً كان سببه باستخدام مُضادات الذهان الحاصرة لمستقبلات الدوبامين وأيضاً بالترابينازين tetrabenazine الذي يثبط التخزين العصبونـــي للدوبامين والسيروتونين.

التشنج العضلي اللاإرادي Involuntary muscle spasm يعالج تشنج الجفن وتشنج نصف الوجه والصعر التشنجي وفي الواقع تشنج الشق الشرجي المزمن بالذيفان الوشيقي botulinum toxin. وهو يُحصِر على نحو غير عكوس إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية الكولينية ويحقن موضعياً، ويدوم تأثيره حوالي ثلاثة أشهر. ويعدُ الذيفان الوشيقي فعّالاً جزئياً في حوالي 90% على الأقل من المصابين بهذه الحالات. يحدث عسر بلع خفيف عند حوالي 30% من المرضى الذين يتلقون حقناً في العنق لعلاج الصعر، نتيجة لانتشار الذيفان إلى داخل العضلات البلعومية.

الشُناج Spasticity ينجم عن آفات في مَقَرات مختلفة داخل الجهاز العصبـــي المركزي والنُخاع. وتشمل الأدوية المستعملة مضاهئ الغابا GABA (باكلوفين)، والديازيبام والتيزانيدين (ناهض مستقبلة أدرينية -α_2).

تأتر العضل Myotonia الذي يحدث فيه فشل العضلة الإرادية بالارتخاء بعد التقلص، وقد يستفيد أعراضياً من الأدوية التـــي تزيد فترة الحرون العضلية مثل: البروكائيناميد والفنيتوين والكينيدين.

التصلب المُتعدد Multiple sclerosis

تستعمل الأدوية لتخفيف التشنج العضلي المزمن أو الشُناج، ولكن حتـــى الوقت الحاضر لا توجد معالجة مُحوِرة للمرض لهذه الحالة الناكسة والمترددة، ويمكن أن يظهر أثر الغُفل لمعظم الأدوية بقوة. وعلى الرغم من بقاء سببه غير معروف فهو يعد الآن اضطراباً مناعياً ذاتياً. ولقد قاد ذلك إلى تجريب الأشكال القديمة والحديثة من الأدوية التـــي يمكن أن

تحوُّر الاستجابة المناعية وتطلق السيتوكينات.

الأنترفيرون بيتا Interferon beta وُضع لاختبار سهولة تكيُّف المرضى والأطباء واقتصاديي الصحة والإداريين. وفي التجارب ذات الشواهد بالغفل، فهو المعالجة الأولى التـــي أظهرت تناقصاً في عدد النكسات. ويمكن أن يكون للأنترفيرون بيتا أثر متواضع في تأخير العجز بتناوله لمدة 18 – 12 شهراً في الداء الناكس والمتردد relapsing/remitting. وفي تجربة سريرية أُعطي بطريقة معشاة حوالي 372 مريضاً مصاباً بداء ناكس ومتردد (قادرين على السير مسافة 100 متراً دون مساعدة أو راحة) 8 ملايين وحدة دولية أو 1.6 مليون وحدة دولية من الأنترفيرون بيتا أو بالغفل بالحقن تحت الجلد في أيام متناوبة. وبعد سنتين تبيَّن النقص في معدل النكس من 1.27 في السنة في مجموعة الغُفل إلى 0.84 سنوياً في المرضى الذين يتناولون الجرعة الأعلى[15].

لا يُستطب الأنترفيرون بيتا عند المصابين بالشكل المترقي من المرض أو عند العاجزين بشدة. وإن ارتفاع كلفة الدواء بالمقارنة مع الفائدة المكتسبة منع الانتشار الواسع لهذا الدواء. وهناك أطباء متخصصون بالجهاز العصبـــي معينون في المملكة المتحدة بإمكانهم وصف الإنترفيرون بيتا.

أمراض العصبون الحركي

Motor-neuron disease

إن سبب التخريب المترقي للعصبونات الحركية العلوية والسفلية غير معروف. والدواء الوحيد المتوفر هو الريلوزول riluzole الذي يمكنه أن يثبط تراكم الناقل العصبـــي الغلوتامات. عولج 959 مريضاً بالريلوزول وكان متوسط البقيا من 13 إلى 16 شهراً دون أن يكون له أثر على الوظيفة الحركية[16]، ويمكن أن يسبب الريلوزول قلة الكريات البيضاء العَدِلة.

الكُزاز Tetanas

أغراض التدبير العلاجي:

- الاستعدال neutralise المباشر بوساطة الغلوبولين globulin لأي ذيفان لم يلتصق بعد على نحو لا عكوس مع الجهاز العصبـــي المركزي.
- تخريب جراثيم الكزاز بالمعالجة الكيميائية، ولذا يتوقف إنتاج الذيفان.
- مكافحة الاختلاجات أثناء صيانة الوظيفة التنفسية والقلبية الوعائية، والتـــي قد تضطرب بفعل الذيفان.
- اجتناب الإصابة بعدوى داغلة intercurrent infection (عادة ما تكون رئوية).
- الوقاية من اضطرابات الكهرلية electrolyte ومداومة maintain التغذية.

المعالجة TREATMENT

يجب أن يعطى الغلوبولين المناعي البشري الخاص بالكزاز human immunoglobulin tetanus 150 وحدة/كيلو غرام عضلياً في مَقَرات متعددة لاستعدال الذيفان غير المرتبط. وأينما تجلّت الجروح يجب أن تُنضَّر debrided. يعد المِترونيدازول metronidazole المضاد المكروبـــي هو دواء الاختيار للقضاء على المطثية الكزازية. أما البنسلين والأريثرومايســـين والتتراســـكلين والكلورامفينيكول والكلنداميسين فهي بدائل مقبولة (راجع الجدول الفصل 11).

يجب اجتناب التنبيه غير الضروري لأنه قد يُحرِض الصَمَل rigidity والتشنجات. تتضمن المعالجة الأولية للصمل والتشنجات التهدئة بالبنـــزوديازيبين مثل الميدازولام أو الديازيبام. ويمكن توفير تهدئة إضافية بالبروبوفول أو الفينوثيازين وعادة الكلوربرومازين. إنَ التشنجات المطولة في الداء الوخيم وخلل الوظيفة التنفسية تستوجب طلب التهوية الميكانيكية والتنبيب الرغامي. إذا جرى تنبيب المريض وكانت التهدئة وحدها غير كافية لضبط التشنجات فقد يتطلب استعمال دواء مُحصِر عصبـــي عضلي مثل جرعات متقطعة من البانكورونيوم pancuronium أو تسريب مستمر للأتراكوريوم

[15] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995. Neurology 45: 1277-1285

[16] Lacomblez L et al 1996 Lancet 347: 1425-1431.

atracurium. يسبب ذيفان الكزاز أحياناً اضطرابات في التحكم المُستقِل autonomic control، فيسبب فرط نشاط ودي وتراكيز بلازمية عالية للكاتيكولامين. تعدُّ التهدئة بوساطة بنـــزوديازبين والأفيون الخط الأول في معالجة الخلل الوظيفي المُستقِل. يساعد تسريب مُحصر بيتا القصير المفعول في مدة التأثير أي الإيسمولول esmolol أو ناهض ألفا-2 (α_2-) الأدرينـــي أي الكُلونيدين clonidine في ضبط نوب فرط ضغط الدم. تستعمل أيضاً سلفات المغنـــزيوم الوريدية لتقليل الاضطراب المُستقِل.

تتطلب الحالات الوخيمة من الكزاز على نحو عام القبول في وحدة الرعاية المكثفة intensive care unit لمدة 3 - 5 أسابيع. يكون فقدان الوزن عاماً universal في الكزاز ويتطلب هؤلاء المرضى تغذية معوية enteral. وتتضمن الإجراءات measures الأخرى الهامة: الضبط الكامل لتوازن السائل، والمعالجة الفيزيائية للصدر للوقاية من التهاب الرئة، والتوقية prophylaxis من الانصمام الخثاري والرعاية التمريضية المُركزة للوقاية من قرحات الضغط pressure sores.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Brodie M J, French J A 2000 Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 356: 323–328

Browne T R, Holmes G L 2001 Epilepsy. New England Journal of Medicine 344: 1145–1151

Cook T M, Protheroe R T, Handel J M 2001 Tetanus: a review of the literature. British Journal of Anaesthesia 87: 477–487

Compston A, Coles A 2002 Multiple sclerosis. Lancet 359: 1221–1231

Delanty N, Vaughn C J, French J A 1998 Medical causes of seizures. Lancet 532: 383–390

Harten P N van, Hoek H W, Kahn R S 1999 Acute dystonia induced by drug treatment. British Medical Journal 319: 623–626

Heafield M T E 2000 Managing status epilepticus. British Medical Journal 320: 953–954

Kapoor W N 2000 Syncope. New England Journal of Medicine 343: 1856–1862

Kwan P, Brodie M J 2001 Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 357: 216–222

Martin J B 1999 Molecular basis of the neurodegenerative disorders. New England Journal of Medicine 340: 1970–1980

Münchau A, Bhatia K P 2000 Uses of botulinum toxin injection in medicine today. British Medical Journal 320: 161–165

Polman C H, Uitdehaag B M J 2000 Drug treatment of multiple sclerosis. British Medical Journal 2000: 490–494

Shaw P J 1999 Motor neuron disease. British Medical Journal 318: 1118–1121

Stephen L J, Brodie M J 2000 Epilepsy in elderly people. Lancet 355: 1441–1446

Schapira A H V 1999 Parkinson's disease. British Medical Journal 318: 311–314

القســـم الخامس

الأجهزة القلبية الرئوية والكلوية

CARDIO-RESPIRATORY AND RENAL SYSTEMS

21

الأدوية والآليات كولينية الفِعل والمُضادة للمُسكارين (المضادة للفعل الكوليني)

Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs

الملخص

الأسيتيل كولين هو ناقل كيميائي واسع الانتشار في الجسم، يتوسط مجالاً واسعاً من التأثيرات الفيزيولوجية. ثمة صنفان متميزان من مستقبلات الأسيتيل كولين التـي تتحدد على أساس التفعيل التفضيلي للقلوانيات Alkaloids، النيكوتين (من التبغ) والمُسكارين (من فطر أمانيت مُسكاريا amanita muscaria). تحاكي الأدوية الكولينية (ناهضات الأسيتيل كولين) الأسيتيل كولين في جميع المقرّات sites على الرغم من تبدل التوازن بين التأثيرات النيكوتنية والمُسكارينية.

لقد وصفت مُناهضات الأسيتيل كولين (مُحصرات) التـي تُحصر التأثيرات الشبيهة بالنيكوتين (المُحصرات العصبية العضلية ومُحصرات العُقدة المُستقلة) في مكان آخر (انظر الفصل 18).

لقد سميت مُناهضَات الأسيتيل كولين التـي تُحصر التأثيرات الشبيهة بالمُسكارين، مثل الأتروبين Atropine، بأسلوب غير دقيق مُضادات الفعل الكوليني. يفضل هنا مصطلح مُضادة المُسكارين لأنه الأكثر دقة.

- الأدوية الكولينية
  - التصنيف
  - مقرّات الفعل
  - الفارماكولوجيا
  - إسترات الكولين
  - القلوانيات ذات التأثيرات الكولينية
  - مضادات الكولينستيراز: التسمم بالفُسفات العضوية
  - اضطرابات النقل العصبية العضلية: الوهن العضلي الوبيل
- الأدوية المعاكسة للأسيتيل كولين
  - الأدوية المُضادة للمُسكارين

الأدوية كولينية الفعل (مُحاكيات الكولين)

Cholinergic drugs (cholinomimics)

تفعل هذه الأدوية على مُستقبلات الأسيتيل كولين خلف المشبكية (المُستقبلات الكولينية) في جميع مقرّات الجسم حيث يكون الأسيتيل كولين ناقلاً عصبياً فعّالاً. تنبه الانتقال في البداية ثمّ تُحصره لاحقاً، وتقوم مثل الأسيتيل كولين بالعمل على المُستقبلات غير المُعَصَّبة التـي تُرخي العضلات الملساء الوعائية في الأوعية الدموية المحيطية.

استعمالات الأدوية الكولينية

- من أجل الوهن العضلي الوبيل، في التشخيص (ايدروفونيوم edrophonium) وفي المعالجة (نيوستغمين neostigmine، بيريدوستغمين pyridostigmine، ديستغمين distigmine)
- تنبيه المثانة والأمعاء بعد الجراحة (بيثانيكول bethanechol، كرباكول carbachol، ديستغمين distigmine)
- تخفيض ضغط باطن العين في الزرق البسيط المزمن (بيلوكاربين pilocarpine)
- توسيع القصبات عند المصابين بانسداد الجريان الهوائي (ايبراتروبيوم ipratropium، أوكسيتروبيوم oxitropium
- تحسين الوظيفة المعرفية في داء ألزهايمر alzheimer's disease (ريفاستغمين rivastigmine، دونبيزيل donepezil)

التصنيف CLASSIFICATION

ذات الفعل المباشر (ناهضات المُستقبِلة)
Direct-acting (receptor agonists)

- تفعل إسترات الكولين (كرباكول، بيثانيكول) في جميع المقرَات بأسلوب شبيه بالأسيتيل كولين، وتقاوم التدرك بالكولينستيراز. إنّ التأثيرات المُسكارينية بارزة أكثر من النيكوتينية.
- القلوانيات Alkaloids (بيلوكاربين والمُسكارين) تفعل على نحو انتقائي على العصبونات الكولينية خلف العُقدية للأعضاء الإنتهائية.

ذات الفعل اللامباشر Indirect-acting

- تثبط مثبطات الكُولينِستيراز أو مضادات الكُولِينستيراز (فيزوستغمين physostigmine، نيوستغمين neostigmine، بيريدوستغمين pyridostigmine، ديستغمين distigmine، ريفاستغمين، دونيبيزيل donepezil) الإنزيم الذي يُخرب الأسيتيل كولين، مما يسمح للناقل الداخلي المنشأ أن يستديم وينتج تأثيرات قويّة.

مقرَات الفعل SITES OF ACTION

- الجهازُ العصبـــي المُستقل
  (1) القسم *اللاودي:* العُقد، النهايات خلف العُقد (جميعها)؛
  (2) القسم *الودي:* العُقد، بعض النهايات خلف العُقد مثل الغدد العَرَقية sweat.
- الموصل العصبـــي العضلي Neuromuscular junction
- الجهاز العصبـــي المركزي
- مقرَات غير مُعَصَّبَة: الأوعية الدموية، وخاصة الشُّرينات.

يعدُ الأسيتيل كولين الناقل العصبـــي في جميع هذه المقرَات، يفعل على المُستقبِلة خلف المشبكية، فيما عدا معظم الأوعية الدموية التـــي لا يتعلق فيها فعل الأدوية الكولينية بالأعصاب الكولينية الموسعة للأوعية. يُنتج أيضاً في الأنسجة التـــي لا تتعلق بالنهايات العصبية مثل المشيمة والخلايا الظهارية المُهدبة، حيث يفعل كهرمون (دواء تلقائي) في المُستقبلات الموضعية.

يرد فيما بعد قائمة من التأثيرات الرئيسية التـــي لا تحدث جميعها مع كل دواء، ولا تُلاحظ جميعها بالجرعات العلاجية. إن أفضل مكان تُشاهد فيه التأثيرات المجموعية العصبية المركزية للأدوية الكولينية هو في حالات التسمم بالكُولينِستيراز على سبيل المثال. يُناهِض الأتروبين جميع آثار الأدوية الكولينية عدا الأفعَال النيكوتينية في العُقد المُستقلة والموصل العصبـــي العضلي إذ يمتلك تأثيرات مُضادة للمُسكارين ولكن ليس للنيكوتين (انظر أدناه).

الفارماكولوجيا PHARMACOLOGY

الجهاز العصبـــي المُستقل
Autonomic nervous system

القسم اللاوُدي Parasympathetic division إن تنبيه المُستقبلات الكولينية في العُقد المُستقلة وفي النهايات خلف العُقدية أكثر ما يُصيب الأعضاء التالية:

العين: يحدث تقبض الحدقة وتشنج العضلة الهدبية بحيث تطابق العين الرؤية للقرب. ينخفض ضغط باطن العين الذي يمكن أن ينجم عن توسع الأوعية إلى نقطة يمكن فيها لسائل باطن العين أن يعبر إلى الدم.

الغدد الخارجية الإفراز: يزداد بوضوح إفراز الغدد اللعابية، والدمعية، والقصبية، والعرقية. تكون الأخيرة كولينية الفعل، على الرغم من الجزء التشريحي للجهاز الودي.

القلب: يحدث بطء قلبـــي مع إحصار أذينـــي بطينـــي ويتوقف القلب أخيراً.

القصبات: تسبب تضيقاً قصبياً وفرط إفراز قد يكون خطيراً عند الأشخاص الربويين، لذلك يجب اجتناب الأدوية الكولينية الفعل قدر الإمكان.

المعى: يزداد النشاط الحركي وقد يسبب الألم المغصي. وينخفض توتر المصرات الذي قد يسبب التبرزتـــي (المصرة الشرجية) أو القَلَس الحمضي (المصرة المريئية).

المثانة والحالبين: يتقلصان والأدوية تعزز التبول.

القسم الودي Sympathetic division. تتنبه فقط العُقد، والأعصاب الكولينية الفعل في لب الكظر. تتغلب هذه

التأثيرات على تأثيرات الجهاز اللاودي وتكون واضحة وشائعة في حال إعطاء الأتروبين لإحصار الأخير، إذ يتسرع القلب، وتتضيق الأوعية ويرتفع ضغط الدم.

المَوْصِل العصبــي العضلي (الإرادي)
Neuromuscular (voluntary) junction

يمتلك الموصل العصبـــي العضلي نهاية عصبية كولينية المفعول ويتنشط أيضاً بالكولينستيراز الذي يسمح للأسيتيل كولين بالاستدامة، مسبباً ارتجافاً حُزمياً عضلياً. يؤدي التفعيل المطول لإحصار ثانوي عصبـــي عضلي مزيل للاستقطاب.

الجهاز العصبـــي المركزي Central Nervous system

عادة ما يتبع التنبيه الإخماد ولكن الاختلاف بين الأدوية كبيرٌ وربما ينجم عن الفرق في النفوذية إلى الجهاز العصبـــي المركزي. تُحدث الجرعة المُفرطة استثارة نفسية، مع تخليط وتململ، وأرق (مع كوابيس عند النوم)، ورُعاش وتحدث أحياناً اختلاجات وغيبوبة.

الأوعية الدموية Blood vessels

ثمّة تنبيه للنهايات العصبية الموسعة للأوعية الكولينية المفعول بالإضافة إلى فعل مُوسع أهم في الشُرينات والشُعيرات من خلال المُستقبِلات غير المُعصبة. تؤيد مضادات الكولينستيراز الأسيتيل كولين الذي يوجد في الجُدر الوعائية للأعصاب على نحو مُستقل.

التأثيرات النيكوتينية والمُسكارينية
Nicotinic and muscarinic effects

وضع هنري دِل Henry Dale التقسيم الوظيفي الذي بقيَ طريقة صامدة ومفيدة لتصنيف التأثيرات الكولينية المفعول للأدوية. لاحظ أنَ أفعَال الأسيتيل كولين والمواد ذات التأثيرات الشبيهة بالأسيتيل كولين في العقد المُستقلة والموصل العصبـــي العضلي (الموجودة في نهاية الأعصاب الكولينية الناشئة ضمن الجهاز العصبـــي المركزي) تحاكي التأثيرات المنبهة للنيكوتين (نيكوتينية). وبطريقة أخرى، فإن الأفعال في النهايات الكولينية خلف العقدية (النهايات اللاودية مع الأعصاب الودية الكولينية المفعول في الغدد العرقية) والمُستقبِلات غير المُعصبة في الأوعية الدموية تشبه المُسكارين alkaloid القلوانـــي (مُسكارينية).

إسترات الكولين CHOLINE ESTERS

الأسيتيل كولين Acetylcholine

لما كان الأسيتيل كولين يمتلك أهمية كبيرة في الجسم فليس من المُدهش القيام بمحاولات عديدة لاستعماله في المُداواة. لكن مادة كهذه تمتلك ضروباً ضخمة من التأثيرات وتتخرب بسرعة في الجسم ربما لا تكون مفيدة عندما تعطى بأسلوب مجموعي، وكما هو مُوضح في تاريخ الطب النفسي.

حُقن الأسيتيل كولين بالبدء وريدياً كعلاج للاختلاج في عام 1939، وذلك بتوقع مبرر أنَ النوب ستكون مسؤولة عن الكسور بدرجة أقل مما هو عن التشنجات التالية للمعالجة بالليبتازول Leptazol. كانت معدلات الشفاء أكثر من 80% في حالات ذهانية مختلفة. وقد بدأ الحماس يتناقص عندما وُجد أن النوبات كانت نتيجة عوز الأكسيجين الناتج عن السكتة القلبية وليس نتيجة التأثيرات الدوائية على الدماغ[1].

يوضح الوصف التالي ذلك:

في الثوانـــي التالية للحقن (والذي أُعطي بالسرعة الممكنة، لتجنب التخريب الكلي في الدم) انتصب المريض وسحب ركبتيه للأعلى نحو الصدر، وثنـــى ذراعيه وحنـــى رأسه للأمام وكان هناك سعال جاف متكرر مترافق أحياناً مع بيخ وكان البلع صعباً مترافقاً مع إمكانية سماع أصوات دمدمة تمعجية عالية، وكان التنفس جهدياً وغير منتظم. وأما السعال فكان يخف عندما يستلقي المريض في السرير. كان النبض الشعاعي القمي صفراً في الثوانـــي الأربعة التالية للحقن ودخل المريض في غيبوبة وأصبحت الحدقتان متوسعتين والمنعكسات العميقة مفرطة النشاط وأصيب المريض خلال 45 ثانية بتشنج ظهري مع انقطاع نفس مختصر، وكان الدُماع والتعرق والخراخر بارزة. تناقصت المنعكسات العميقة، ارتخى المريض بعد ذلك وتمدد في السرير بهدوء مع زكام رطب ورمادي. كان التوهج في الوجه واضحاً مع عودة النبض خلال 90 ثانية، وارتفع معدل التنفس وعاد الوعي خلال 125 ثانية.

يمكن للمرضى في بعض الحالات أن يتبولوا ولكن لا يتغوطون ويميلون للتمدد في السرير بهدوء بعد المعالجة، ولكن

---

[1] Harris M et al 1943 Archives of Neurology and Psychiatry .50: 304

يمانع معظم المرضى إعادة المعالجة[2].

إسترات الكولين الأخرى
OTHER CHOLINE ESTERS

الكرباكول Carbachol لا يتخرب بالكولينستيراز وتكون تأثيراته أوضح على المثانة والسبيل المعدي المعوي لذا فإن الدواء قد يستخدم لينبه هذه الأعضاء كما هو الحال بعد الجراحة. يتناقص هذا الاستعمال (وكذلك البيثانيكول Bethanechol، أدناه) و، على سبيل المثال، تفضّل القثطرة في حالة وهن المثانة. يمكن أن يعطى الكرباكول فموياً لأنه ثابت في الأمعاء وهو خطير جداً إذا أعطي وريدياً، ولكنه قد يكون مأموناً إذا أعطي تحت الجلد.

البيثانيكول Bethanechol يشبه الكرباكول في تأثيراته ولكن مفعوله أقل بحوالي 10 مرات (فهو يختلف بمجموعة β ميثيل المفردة) ولا يملك تأثيرات نيكوتينية معقدة بالجرعات السريرية.

قلوانيات ذات تأثيرات كولينية
ALKALOIDS WITH CHOLINERGIC EFFECTS

النيكوتين Nicotine (راجع الفصل 10) هو دواء اجتماعي يستخدم طبياً كمساعد على إيقاف معاقرة التبغ وهو متاح إما كصمغ (علك) للمضغ أو لطخات patches جلدية أو للاستنشاق، تعطي هذه الأشكال جرعات أقل من النيكوتين مما تعطيه السجائر ويبدو أنها مأمونة للمصابين بمرض قلبـــي إقفاري. إنَ اللطخات أفضل تحملاً على نحو طفيف من الصمغ لأنها تطلق النيكوتين بطراز أكثر تغيراً يعتمد على المدى الذي مضغت به وعلى الباهاء pH اللعابـــي الذي يتأثر بدوره بشرب القهوة والمشروبات الكربوناتية carbonated drinks. تبين أن المعالجة بالنيكوتين أكثر فعَالية بمرتين تقريباً من المعالجة بالغُفل في تحصيل سحب ثابت من التدخين (18% مقابل 11% في مراجعة واحدة)[3] تفيد المعالجة أكثر إذا استخدمت كمساعدٍ وليس كبديل عن النصح المستمر. يمكن أن يكون البوبربيون أكثر فعَالية من اللطخات[4] النيكوتينية (راجع الفصل 10).

البيلوكاربين Pilocarpine، من النباتات الأمريكية الجنوبية (الملبودة، *بيلوقربوس*) التـــي تؤثر بطريقة مباشرة على الأعضاء الانتهائية المعصبة بالأعصاب خلف العقدة (الجهاز نظير الودي إضافة للغدد العرقية) وتحرض ثم تخمد أيضاً الجهاز العصبـــي المركزي. كثيراً ما يستخدم البيلوكاربين سريرياً في تخفيض ضغط باطن العين في الزَرَق البسيط كمساعد لُمحصر بيتا β الموضعي؛ حيث يقبض الحدقة، ويفتح مكان نزح الأقنية في شبكة التربيق trabecular network ويحسن تدفق الخلط المائي aqueous humour. يتوفر البيلوكاربين الفموي لمعالجة جفاف الفم في متلازمة شوغرن Sjogren's Syndrome أو بعد تشعيع أورام الرأس والرقبة. يعدُ التعرق التأثير الجانبـــي الأشيع، أما التأثيرات الجانبية القلبية فلم تقيّم بعد.

أريكولين Arecoline هو قلوانـــي موجود في جوز التنبول betel nut، يمضغ على نطاق واسع في جميع أنحاء الهند وجنوب شرق آسيا، ومن المرجح أن الزيزفون في الصمغ يوفر الباهاء القلوي الضروري لتكبير الامتصاص الشدقي، ويعطي هذا الدواء تأثيراً شمقياً euphoric خفيفاً مثل كثير من القلوانيات المحاكية للودي.

المُسكارين Muscarine ليس له استخدام علاجي ولكن له أهمية دوائية، ويوجد بكميات ضئيلة في فطر (*أمانيتا مُسكاريا*) (*غاريتون الذباب*) المسمى بذلك لقدرته على قتل الذبابة المنـــزلية، وسميَ كذلك إذ كان يُعتقد أنه مبيد حشري لكنه غير سام نسبياً على الذباب (في الإعطاء الفموي). وربما تحوي الفطريات مواد مضادة للمُسكارين وناهضات لمستقبلات GABA مثل (الموسيمول Moscimol) بكميات كافية لتكون ذات مفعول نفسي عند الإنسان.

يظهر التسمم بهذا الفطر مع التأثيرات المضادة المُسكارينية الكولينية أو مع التأثيرات الغابية GABAergic، وجميعها تملك تأثيرات عصبية مركزية. والحمد لله فإنّ التسمم *بالأمانيتا*

---

[2] Cohen L H et al 1944 Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171.

[3] نشرة الدواء والمداواة 1999، 37 (يوليو/تموز/) (July issue).

[4] Jorenby D E et al 1999 New England Journal of Medicine 340: 685-692

مسكاريا قلّما يكون خطراً. ثمة أنواع من *Inocybe* تحوي كميات كبيرة من المُسكارين (راجع الفصل 9). يمكن رؤية المدى الذي يذهب به الإنسان في عُطل كيماوية chemical vacations عندما تكون الحياة قاسية لدى سكان شرق سيبيريا الذين يستخدمون أمانيتا مُسكاريا للترفيه بسبب تأثيراتها المنبهة الدماغية، وهم مهيؤون على ما يبدو لتحمل التأثيرات المستقلة (اللاإرادية) للهروب سريعاً من الواقع. كانت هذه الفطريات نادرة في الشتاء وقد اكتشف المحبون المقتصدون ذلك بشرب البول الخاص بهم واستطاعوا بذلك أن يطيلوا فترة سكرهم، وفي بعض حالات المزاج العالي فإن الشخص السكران يمكن أن يقدم بوله للآخرين كعلاج.

مضادات الكولينستيراز ANTICHOLINESTERASES

ثمة إنزيم في نهاية الأعصاب الكولينية والكريات الحمر يُخرب الأسيتيل كولين بصفة خاصة وهو (*كولينستيراز حقيقي*) أو أسيتيل كولينستيراز. توجد إنزيمات إسترية أخرى في النسج المختلفة ولاسيما البلازما، وهي ليست نوعية للأسيتيل كولين لكنها تخرب أيضاً إسترات أخرى مثل الساكساميثونيوم، والبروكايين، والكوكايين والبامبوتيرول الذي هو طليعة دوائية تُحلمَه إلى التربوتالين. يمكن أن تسمى هذه إنزيمات كولينستيراز كاذبة أو غير نوعية. تستخدم المواد الكيماوية التـي تعطل هذه الإنزيمات الإسترية (مضادات الكولينستيراز) في الطب والزراعة كمبيدة للهوام. فهي تعمل عن طريق السماح بالتخليق الطبيعي للأسيتيل كولين فيتراكم بدلاً من تركه ليتخرب. تعزى تأثيراتها الكاملة إلى هذا التراكم في الجهاز العصبـي المركزي والموصلات العصبية العضلية، والعقد المستقلة، والنهايات العصبية الكولينية خلف العقدة (الموجودة بالأساس في الجهاز العصبـي للنظير الودي)، وفي جدر الأوعية الدموية، حيث يقوم الأسيتيل كولين بدور نظير صماوي paracrine role غير مترابط بالضرورة مع النهايات العصبية. يعاكس بعض هذه التأثيرات بعضها الآخر، مثلاً، سيكون تأثير مضاد الكولينستيراز على القلب محصلة لتنبيه العقد الودية ومعاكسة التأثير الناتج عن تنبيه العقد اللاودية (المبهمية) والنهايات العصبية خلف العقدة.

فيزوستغمين Physostigmine قلوانـي يستخرج من بذور فولة كالابار calabar bean في غرب أفريقية (بقلة كالابار) وقد استخدم لفترة طويلة كسلاح وكَسمٌ للتعذيب[5] ويستمر تأثيره لساعات قليلة. واستخدم الفيزوستغمين كذلك مع البيلوكاربين لتخفيف ضغط باطن العين، وقد تبين أن له نجاعة في تحسين الوظائف المعرفية في الخرف من نمط ألزهايمر.

النيوستغمين Neostigmine عمره النصفي ساعتان، وهو مضاد كولينستيراز تخلقي قابل للعكس، وظائفه سائدة في المَوْصِل العصبـي العضلي والسبيل الهضمي والجهاز القلبـي الوعائي والعين، ولذا يستخدم كثيراً في الوهن العضلي الوبيل، وفي تنبيه الأمعاء والمثانة بعد الجراحة[6]، وأيضاً كدرياق antidote لينافس العوامل المُحصرة العصبية العضلية. يكون النيوستغمين فعّالاً بالطريق الفموي وبالحقن (عادة تحت الجلد)، وقد تستخدم الجرعات العالية في الوهن العضلي الوبيل بالتزامن غالباً مع الأتروبين لإنقاص التأثيرات المُسكارينية غير المرغوبة.

بيريدوستغمين Pyridostigmine مشابه للنيوستغمين وله تأثير أقل قدرة لأنه أبطأ في البدء وأطول قليلاً في المدة، وقد يكون له تأثيرات حَشَوية أقل، ويستخدم في الوهن العضلي الوبيل.

ديستغمين Distigmine وهو بيريدوستغمين متغاير (جزيئتان مرتبطتان كما يشير إليه الاسم).

إيدروفونيوم Edrophonium يتعلق بنيوياً بالنيوستغمين، وتعد تأثيراته مُختَصَرة وتأثيراته المستقلة ضئيلة، ما عدا الجرعات العالية منه. يستعمل هذا الدواء في تشخيص الوهن العضلي الوبيل، ولتفريق نوبة الوهن العضلي (الناجمة عن عدم كفاية المعالجة بمضادات الكولينستيراز أو المرض الوخيم) عن

[5] لإظهار أنه مذنب أو بريء بحسب فيما إذا مات المتهم أو عاش بعد جرعة قضائية judicial dose. تمتلك هذه الممارسة ميزة العقاب المتواقت (الآنـي) للذنب المُرتكب.

[6] Ponec R J et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 137-141

النوبة الكولينية (الناجمة عن عدم فرط المعالجة بمضادات الكولينستيراز). يتحسن ضعف الوهن العضلي كثيراً بالإيدروفونيوم بينما يتفاقم الضعف الكوليني لكن يعدُّ هذا التأثير عابراً إذ إنّ فعل 3 ميلي غرام وريدياً يفقد خلال 5 دقائق.

كرباريل Carbaryl (carbaril) هو مضاد كولينستيراز آخر كرباموليتي carbamoylating قابل للعكس، يشبه النيوستغمين كثيراً في فعله. وقد استخدم كثيراً كمبيد حشرات في الحدائق، أما سريرياً فقد استخدم لقتل قمل الرأس والجسد. تفتقر الحشرات الحساسة إلى الكريات الحمراء الغنية بالكولينستيراز، وتموت نتيجة لتراكم الأسيتيل كولين في المُواصل المشبكية لجهازها العصبي المركزي. يمكن الاستخدام الفعّال والمأمون عند البشر لأننا نملك الكولينستيراز، وكذلك فإنّ امتصاص الكرباريل محدود جداً بعد التطبيق الموضعي. يعدُ الملاثيون Malathion مضاد كولينستيراز فعّال في الجرب، وقمل الرأس والعانة. أما الاستعمال الأحدث للأدوية المضادة للكولينستيراز فهو لتحسين الوظائف المعرفية لدى المصابين بداء ألزهايمر، بينما ترتبط درجة الخرف وكثافة اللويحات النشوانية amyloid plaque باعتلال وظيفة الدماغ الكولينية. إن الدونبزيل *Donepezil* والريفاستغمين *rivastigmine*[7] مرحصان في المملكة المتحدة لهذا الاستطباب، وكلاهما فعّال بالطريق الفموي ويعبران الحائل الدموي الدماغي بسهولة (راجع الفصل 20).

التسمم بمضادات الكولينستيراز
Anticholinesterase poisoning

كانت مضادات الكولينستيراز التي استعملت في المداواة غالباً من نمط الكربامات carbamate التي تعمل عن طريق تعطيل الكولينستيراز بأسلوب عكوس ولساعات قليلة فقط. ويتباين ذلك بوضوح بالتثبيط الطويل الأمد المحدث بالمثبطات من نمط الفُسفات العضوية (OP). يكون التثبيط في الممارسة طويلاً جداً، لذا فإن الشفاء السريري من التعرض للفُسفات العضوية عادة ما يكون معتمداً على تخليق إنزيم جديد. ربما يحتاج إتمام هذه العملية لأسابيع على الرغم من أن الشفاء السريري يكون واضحاً خلال أيام. تواجه حالات التسمم الحاد عادة خارج الممارسة العلاجية كما في الزراعة والصناعة أو حوادث النقل. وقد طورت المواد المستخدمة في هذا النمط واستخدمت في الحروب، خاصة عوامل 3G و(GD (Soman، GB (Sarin)، GA (Tabun). والمسماة أيضاً بغاز الأعصاب nerve gas وتعدُ في الحقيقة سوائل طيارة تيَسَّر استعمالها[8]. وعندما يوجد اختطار معروف للتعرض، فإن الاستخدام المسبق للبيريدوستغمين، الذي يشغَل الكولينستيراز بأسلوب عكوس لبضع ساعات (الشيطان الأصغر)، يحميها بأسلوب تنافسي من وصول عامل الحرب warfare agent (الشيطان الأكبر) إليها؛ فالجنود الذين يتوقعون هجوماً يجب أن يزوَّدوا بحقن معبأة مسبقاً (من التصميم نفسه، كالإيبين Eipen لتوليد الأدرينالين) كمعالجة درياقية antidote (انظر أدناه). تمتص عوامل الفُسفات العضوية عبر الجلد والسبيل المعدي المعوي وبالاستنشاق. ويعتمد التشخيص على ملاحظة الجزء الأساسي العام من قائمة الأفعَال اللاحقة.

الملامح النموذجية Typical features للتسمم الحاد تكتنف السبيل المعدي المعوي (الإلعاب، القيء، المغص البطني، الإسهال، التبرز غير الإرادي)، والجهاز التنفسي (ثر قصبي، تضيق قصبي، سعال، أزيز، زلة)، والجهاز القلبي الوعائي (بطء القلب)، والجهاز البولي التناسلي (تبول لا إرادي)، والجلد (تعرق)، والجهاز الهيكلي (ضعف عضلي، نفضان)، والجهاز العصبي (تقبض حدقة، قلق، صداع، اختلاجات، شلل تنفسي). ينجم الموت عن توليفة من الأفعَال في الجهاز العصبي المركزي من شلل العضلات التنفسية بوساطة إحصار عصبي عضلي ثمّ زوال استقطاب محيطي وإفراز قصبي مفرط وتضيق مسبب للفشل التنفسي، وقد أوضح فتح الجثة كثرة وجود انغلاف اللفائفي ileal intussusception.

[7] Report. Drug and Therapeutics Bulletin 1998 38: 15-16

[8] ثمة حالات رئيسية، في الأزمنة الأخيرة، مِنْ الإستعمالِ ضدّ السكانِ من قبل الهيئات العسكرية والإرهابية (في الميدان وفي نظامِ النقلِ تحت الأرض underground transport system).

قد تتطور *المتلازمة المتوسطة* **intermediate syndrome** على نحو نموذجي ومتواتر تماماً بعد 1 – 4 أيام من زوال الأعراض بعد التعرض الحاد، تتميز هذه المتلازمة بالطرف الرخو الدانـــي والذي ربما يعكس نخراً عضلياً. يظهر وبعد فترة 2 – 4 أسابيع عند بعض الأشخاص المعرضين اعتلال عصبـــي متأخر مع اعتلال حسي حركي غالباً في الأطراف السفلية. وبمطالعة التأثيرات المزمنة (عيوباً معرفية دقيقةً، واعتلالاً عصبياً محيطياً) نجد نكساً تالياً للتعرض لجرعة منخفضة كما في استخدام الفُسفات العضوية، أي sheep dip، الذي يستمر ليكون موضوع الاستقصاء، لكن لا يوجد حتـــى الآن برهان جازم.

المعالجة Treatment. بسبب إنّ الظرف الشائع للتسمم العارض هو التعرض لبخاخ مبيد الهوام **pesticide** أو انسكابه، فيجب أن تنـــزع الملابس الملوثة ويغسل الجلد. ولا بدَّ من غسل المعدة إذا ابتُلعت أي مادة، ويجب أن يأخذ المرافقون حذرهم ويتأكدوا أنهم غير ملوثين.

- *الأتروبين* *Atropine* يعد ركناً أساسياً في المعالجة (2 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً) بأسرع ما يمكن، وتعاد كل 60 – 15 دقيقة حتـــى جفاف الفم وحتـــى تزداد ضربات القلب إلى 70 ضربة في الدقيقة مما يشير لكفاية تأثيرها. وربما يتطلب المريض المتسمم حوالي 100 ميلي غرام أو أكثر للنوبة المفردة. يناهض الأتروبين التأثيرات المُسكارينية المحاكية للاودي للتسمم الناجم عن تراكم الأسيتيل كولين فينبه النهايات العصبية خلف العقدة (إفراز مفرط وتوسع وعائي)، ولا يؤثر الأتروبين على الإحصار العصبـــي العضلي النيكوتينـــي.
- *التهوية الميكانيكية* *Mechanical ventilation* قد تكون ضرورية لتساعد العضلات التنفسية ويكون الانتباه للمسلك الهوائي بصفة خاصة إجراءاً منقذاً للحياة بسبب التضيق القصبـــي والإفراز المفرط.
- *الديازيبام* *Diazepam* قد يلزم من أجل الاختلاجات.
- قطرات *الأتروبين العينية* *Atropine eyedrops* فهي تفرِّج الصداع المحدث بتقبض الحدقة.
- *الاستنشاط الإنزيمي* *Enzyme reactivation*. يعطل مبيد الهوام الفُسفاتـــي العضوي (OP) الكولينستيراز وذلك بفسفتة الإنزيم الفعَال على نحو غير عكوس، والمواد التـــي تستنشط الإنزيم تسرع تخريب الأسيتيل كولين المتراكم، وعلى خلاف الأتروبين، فإنها تملك تأثيرات مضادة للنيكوتين ومضادة للمُسكارين. يجب أن يعطى العامل الأساسي البراليدوكسيم **Pralidoxime** 1 غرام كل 4 ساعات عضلياً، أو تعطى مخففة بالحقن الوريدي البطيء بحسب حالة المريض. وتكون نجاعته أكبر إذا أعطي خلال 12 ساعة من التسمم ثم يخفض بثبات، ويكون إنزيم الفسفتة أكثر تثبيتاً "بالتشيخ وتقدُّم العمر **stabilizing by aging**". تتحسن القدرة العضلية إذا حدث استنشاط هام خلال 30 دقيقة.

التسمم Poisoning الناجم عن مضادات الكولينستيراز القابلة للعكس يعالج بالأتروبين معالجة جيدة، وبالدعم العام الضروري؛ يستمر لساعات فقط.

يجب أن يقاس، في حال التسمم بعوامل غير عكوسة، محتوى الكريات الحمراء أو البلازما من الكولينستيراز إذا كان ممكناً، للتشخيص ولتحديد متـــى يمكن للشخص المتسمم أن يعود لمهامه (يجب أن يكون هو أو هي راغبين بالقيام بذلك). ولا يوجب السماح بالعودة حتـــى يزداد الكولينستيراز بمقدار 70% عن الطبيعي والذي قد يتأخر عدة أسابيع. يكون الشفاء من المتلازمة المتوسطة واعتلال الأعصاب المتأخر بطيئاً ويعتمد على تجدد **regeneration** العضلات والأعصاب.

اضطرابات النقل العصبـــي العضلي
DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

الوهن العضلي الوبيل Myasthenia gravis

إنّ النقل المشبكي ضعيفٌ في المَوصِل العصبـــي العضلي في الوهن العضلي الوبيل وتتعلق معظم الحالات بالمناعة الذاتية؛ ترتفع لدى 85% من المرضى الأضداد الذاتية لمُستَقبَلة الأسيتيل كولين العضلي. وربما تكون الحالة متغايرة المنشأ **heterogeneous**، ومهما يكن، لا يملك حوالي 15% أضداداً أو

يملكون أضداداً لبروتين آخر في الموصل العصبـي العضلي (كيناز عضلي نوعي) وقلما يظهر ذلك مع استعمال البنسيلامين في معالجة التهاب المفصل الروماتويدي.

أدخل النيوسنغمين في 1931 لتأثيراته المنبهة على النشاط المعوي، إذ تبين للدكتورة ماري والكر Dr Mary Walker في 1934 أنه مذ عُزِيَ الشلل في الوهن العضلي على نحو خاطئ إلى مادة في الدم مشابهة للكورار فإن النيوستغمين، إيزرين (Eserine) الذي هو مضاد كولينستيراز معروف بمناهضة الكورار، قد يكون نافعاً. وقد دوّنت هذه الملاحظة الهامة في رسالة[9] قصيرة ومباشرة. بعد ذلك قامت باستخدام النيوستغمين وأظهر منفعة كبيرة عبر الفم. يكون المظهر المفاجئ للمعالجة الفعّالة للمرض المزمن غير القابل للعلاج حدثاً مثيراً من أجل ضحاياه دائماً. وقد وصفت مريضة أثَرَ اكتشاف فعل النيوستغمين كما يلي:

"بدأ الوهن العضلي لديَ في عام 1925 عندما كنت في الثامنة عشرة من عمري، وقد أصبت لعدة أشهر برؤية مزدوجة وضعف. ووصف جراح عينـي لي نظارات مع موشور prism، وسرعان ما بدأت الأعراض المنذرة. (أصبحت أطرافي ضعيفة وقد أُرسلت إلى طبيب الجهاز العصبـي وكانت هذه تجربة مروعة، إذ لم يستطع إيجاد علامات جسدية، موضحاً لي أن أننـي أعانـي من هستيريا وسألنـي ما الذي يدور في بالي. وعندما أجبته بصدق أنه لا يوجد شيء باستثناء القلق حول الأعراض التـي معي أجابنـي (طفلتـي العزيزة: أنا لست أحمق وطلب منـي الخروج). ثم أصبحت بحال أسوأ، وكنت أحياناً غير قادرة على التقلب في السرير، حتـى الأكل والكلام كان صعباً. وفي النهاية قرأ خطيبـي الذي كان طالب طب عن الوهن العضلي الوبيل وشخصت حالتـي بأسلوب صحيح في عام 1927. ولم يكُ ثمة معالجة معروفة في ذلك الوقت، لذا كان هناك أشياء كثيرة تُجرب. فقد كان عندها حُقَن ذهبية من الدرقية وخلاصة الكظر، والليستين، والغلسيين، والإيفدرين وكان للأخير تأثير طفيف. وأمّا بعدها وفي فبراير/شباط/ عام 1935 فقد جاء اليوم الذي سأذكره دائماً، إذ كنت أعيش وحيدة مع ممرضة. كان يوماً من أفضل أيامي وكنت مضطجعة على الصفّة sofa بعد شرب الشاي حيث جاء خطيبـي متأخراً وهو يقول أن لديه شيئاً جديداً من أجلي ليجربه، كان تفكيري الأول الانـزعاج من حقنة أخرى وأملاً كاذباً آخر لكن خضعت للحقنة بحياد تام وخلال بضعة دقائق بدأت أشعر بشيء غريب جداً عندما رفعت ذراعي، وبذلت الجهد الذي اعتدت عليه، فانطلقت في الهواء. وفي كل لحظة حاولت فيها كنت أبالغ على نحو مشوه حتـى تعلمت أن أبذل جهداً أقل. كان ذلك رائعاً وغريباً ومخيفاً جداً في البداية، ثم رقصنا مرتين حول السجادة. كان ذلك أول لقاء بالنيوستغمين ومنذ ذلك الحين لم ننفصل[10] أبداً.

الإمراض Pathogenesis. تنتج الملامح السريرية للوهن العضلي الوبيل عن أضداد ذاتية نوعية لمستقبلة الأسيتيل كولين النيكوتينية. تعجل هذه الأضداد تقلّب المُستقبلة فتقصر بذلك عمرها النموذجي في غشاء العضلات الهيكلية من حوالي 7 أيام إلى يوم واحد عند المصاب بالوهن العضلي. تسبب هذه العملية نفاداً ملحوظاً للمستقبلات في العضلات الهيكلية لمصاب بالوهن العضلي (حوالي 90%) معللة بذلك قابليته للتعب. إن الوجود المتكرر لمركب (A1-B8-Dw3 HLA) الخاص بالنمط الفردانـي haplotype في الوهن العضلي وكذلك فرط التنسج المتزامن أو أورام التوتة يدعم أساس المناعة الذاتية لهذا للمرض.

التشخيص Diangnosis. يفرج إعطاء الإيدرفونيوم بأسلوب مثير وعابر (5 دقائق) الضعف العضلي للمصاب بالوهن العضلي، وتستعمل محقنة محملة بحوالي 10 ميلي غرام من الإيدروفونيوم حيث يعطى 2 ميلي غرام وريدياً. وإذا لم يتحسن الوهن خلال 30 ثانية يحقن 8 ميلي غرام المتبقية. كذلك فإن محقنة محملة بالأتروبين يجب أن تكون في المتناول لتحصر التأثيرات المستقلة الكولينية الشديدة (الموسكارينية) مثل بطء القلب. يجب أن تقاس أضداد مستقبلة الأسيتيل كولين في البلازما حيث يؤكد التشخيص عند وجود عيار مرتفع.

المعالجة Treatment. تكتنف المعالجة كبت المناعة، واستئصال التوتة (عند عدم وجود مضاد استطباب)، وتفريج

---

9 Walker M B 1934 Lancet 1: 1200

10 Disabilities and how to live with them. Lancet Publications (1952), London

الأعراض بالأدوية.

- *المعالجة الكابتة للمناعة* immunosuppressive توجَّه للتخلص من الأضداد الذاتية لمستقبلة الأسيتيل كولين. يسبب البريدنيزولون تحسناً أو هدأةً في 80% من الحالات، ويجب أن تزاد الجرعة ببطء باستخدام نظام يومي متناوب حتـــى الوصول إلى الكمية الأدنـــى الفعّالة، وربما يأخذ تحسين كبت المناعة أسابيع عديدة، وقد يستخدم الآزاثيوبرين Azathioprine كعامل توفير للستيروئيد. يعدّ البريدنيزولون فعّالاً في الوهن العضلي العينـــي بسبب تفاوته في الاستجابة العسيرة لاستئصال التوتة أو الأدوية المضادة للكولينستيراز. تستجيب بعض الحالات الوخيمة والحادة بصعوبة للبريدنيزولون مع الآزاثيوبرين، إنّ فصادة البلازما المتقطعة أو إعطاء الغلوبولين المناعي وريدياً (لنـــزع الأضداد الدورانية المضادة للمستقبلة) يمكن أن تقدم تفريجاً شديداً قصير الأمد في هذه الحالات.
- *استئصال التوتة Thymectomy* يجب أن تُعرّض على أولئك الذين يعانون من وهن عضلي وبيل معمم وبأعمار تقل عن 40 سنة عندما تسمح الحالة السريرية، وما لم يكن هناك موانع قوية للجراحة. تستفيد معظم الحالات، وقد لا يستمر حوالي 25% بالمعالجة الدوائية، ويجب أن يباشر باستئصال التوتة عند كل المصابين بالوهن العضلي ممن لديهم ورم توتـــي، ولكن السبب الرئيسي هو لمنع الارتشاح الموضعي لأن هذا الإجراء ذو احتمال قليل لتفريج الوهن العضلي.
- يقلّ استخدام المعالجة *بالأدوية الودية* symptomatics، وتكون غايتها زيادة تركيز الأسيتيل كولين في الوصل العصبـــي العضلي مع الأدوية المضادة للكولينستيراز. وعادة ما يكون البيريدوستغمين الركن الأساسي، الابتداء بحوالي 60 ميلي غرام عن طريق الفم كل 4 ساعات. وهو مفضل لأن فعله أسهل من النيوستغمين ولكن الأخير أسرع في بدء التأثير، وبهذه الميزة يمكن إعطاؤه في الصباح لجعل المريض يتحرك.

قد يعطى الدواء حقناً إذا أدى الشلل البصلي إلى صعوبة في البلع، ويجب أن تضاف الأدوية المضادة للمُسكارين مثل البروبانثيلين Propantheline (15 – 30 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً) إذا كانت التأثيرات المُسكارينية مزعجة.

يمكن للجرعات المفرطة مع مضاد الكولينستيراز بالتأكيد أن تسيء للضعف العضلي في الوهن العضلي إذا كان تراكم الأسيتيل كولين في المَوصِل العصبـــي العضلي كافياً ليسبب حصاراً مزيلاً للاستقطاب (نوبة كولينية). لا بدّ أن نميز هذا النمط من الضعف العضلي عن سَورات exacerbation المرض نفسه (نوبة الوهن العضلي). يمكن للمعضلة dilemma أن تبرأ بجرعة اختبار من الإيدروفونيوم الذي يفرج نوبة الوهن العضلي لكنه يسيء إلى النوبة الكولينية. قد تكون الأخيرة شديدة بما يكفي لتؤرث فشلاً تنفسياً، ويجب أن تكون هناك محاولة بوجود تسهيلات الإنعاش الكامل فقط ويجب أن تكون التهوية الميكانيكية في المتناول.

يجب أن تعالج النوبة الكولينية بسحب كل مداواة بمضادات الكولينستيراز، والتهوية الميكانيكية إذا تطلب الأمر، والأتروبين الوريدي من أجل التأثيرات المُسكارينية للجرعة المفرطة. يعدُّ الإحصار العصبـــي العضلي تأثيراً نيكوتينياً لن يتغير بالأتروبين، ويمكن أن تعالج نوبة الوهن العضلي المقاومة بسحب الأدوية والتهوية الميكانيكية لأيام قليلة وقد تكون فصادة البلازما plasmapheresis أو إعطاء الغلوبولين المناعي وريدياً مفيداً بنـــزع الأضداد المضادة للمستقبلة (انظر أعلاه).

مُتَلازِمَة ايتون لامبرت Lambert-Eaton syndrome

هي متلازمة منفصلة عن الوهن العضلي الوبيل، إذ إن الأعراض الشبيهة بالوهن العضلي الوبيل قد تحدث بالمشاركة مع السرطانة التـــي تكون في 60% من المرضى من نوع سرطانة الرئة الصغيرة الخلايا، ويكون العيب في هذه الحالة قبل المشبك presynaptic مع عوزٍ في إطلاق الأسيتيل كولين ناتج عن أضداد موجهة ضد قنوات الكالسيوم الفولطية ذات الأبواب نمط L.

لا يستجيب المصابون بمتلازمة ايتون لامبرت عادة بدرجة جيدة لمضادات الكولينستيراز. يزيد دواء 3 ,4 ثنائي أمين بيريدين (3,4-DAP) تحرر الناقل العصبـــي ويزيد كذلك كمون الفعل (بإحصار مُوَصِّلِيَّة البوتاسيوم)؛ تقود هذه الأفعَال

إلى تأثير استثاري غير نوعي وتعطي منفعة على الجهاز الكوليني. يجب أن يؤخذ الدواء عن طريق الفم 4 – 5 مرات يومياً. قد تحدث تأثيرات ضائرة ناتجة عن استثارة الجهاز العصبي المركزي (أرق، نوب صرعية). إن 3 – 4 ثنائي أمين بيريدين هو مثال عن دواء يتيم بدون رخصة ويتاح إنتاجه في المملكة المتحدة لاستعمال مرضى معروفين، من قبل الصيدليات الاختصاصية.

اضطرابات النقل العصبي العضلي المُحَرَّضة بالدواء
Drugs-induced disorders of neuromuscular transmission

يمتلك عدة أدوية، ما عدا عوامل الإحصار العصبية العضلية المستخدمة في التخدير، أفعَالاً تضر بالنقل العصبي العضلي، وتسبب في الظروف الملائمة ظهور ما يلي:

- الخمود التنفسي التالي للجراحة عند الأشخاص الذين يكون لديهم النقل العصبي العضلي طبيعياً.
- تفاقم الوهن العضلي الوبيل أو انكشافه.
- متلازمة الوهن العضلي المحرضة بالدواء.

وتتضمن هذه الأدوية ما يلي:

مضادات المكروبات Antimicrobials. ربما تسبب الأمينوغليكوزيدات (نيومايسين، ستربتومايسين، جنتامايسين)، وعديدات الببتيد (كوليستميتات الصوديوم، بوليمكسين B) وربما أيضاً الكينولونات مثل (السيبروفلوكساسين) صعوبة تنفس تالية للجراحة إذا تم تستيلها instilled داخل الأجواف الصفاقية أو الجنبية. ويبدو أن المضادات الحيوية تتدخل بتحرر الأستيل كولين، ولأنها تملك أثراً تنافسياً مشابهاً للكورار على مستقبلة الأستيل كولين.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovascular drugs. تتداخل الأدوية التي تمتلك خصائص تخديرية موضعية (كينيدين، بروكايين أميد، لغنوكايين، ليدوكايين)، وبعض مُحصرات بيتا (بروبرانولول، أوكسبرينولول) مع إطلاق الأستيل كولين وربما تُفاقم الوهن العضلي الوبيل أو تكشفه.

أدوية أخرى Other drugs. يسبب *البنسيلامين penicillamine* لبعض المرضى، خاصة المصابين بالتهاب مفصل روماتويدي تشكيل أضداد لمستقبلة الأستيل كولين، ويسبب متلازمةً يتعذر تمييزها عن نتائج الوهن العضلي الوبيل. يحدث الشفاء التلقائي في حوالي ثلثي الحالات عندما يسحب البنسيلامين. قد يُحرض *الفنيتوين* أو يفاقم الوهن العضلي الوبيل أو متلازمة الوهن العضلي في حالات نادرة، ربما بإخماد إطلاقه للأستيل كولين.

قد يسبب *الليثيوم* اختلالاً في النقل العصبي العضلي قبل المشبك presynaptic باستبدال أيونات الصوديوم في النهايات العصبية.

الأدوية التي تُعاكس الأستيل كولين
Drugs which oppose acetylcholine

يمكن أن تقسم هذه الأدوية إلى:

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

وهي تفعل على نحو أساسي في نهايات العصبية الكولينية خلف العقدة، كما في الأدوية ذات العلاقة بالأتروبين (راجع الشكل 1.21، المقر 2). يمكن أن تقسم المستقبلات المُسكارينية وفقاً لمقَرّاتها الرئيسية في الدماغ والخلايا الجدارية المعدية (M_1)، القلب (M_2)، الخلايا الملساء الغدية (M_3). وكما في معظم المستقبلات فإن الأساس الجزيئي للنميطات قد حدد مع اثنين من النميطات النسيلية الأخرى (M_4 وM_5) التي لم توصف نظائرها الوظيفية بعد.

الأدوية المضادة النيكوتينية Antinicotinic drugs

أدوية الاحصار العقدية (راجع الشكل 1.21، المقر 1) (راجع الفصل 24).

أدوية الاحصار العصبية العضلية (راجع الشكل 1.21، المقر 5) (راجع الفصل 18).

الأدوية المضادة للمُسكارين
ANTIMUSCARINIC DRUGS

يعدُ الأتروبين الدواء النموذجي الأساسي لهذه المجموعة وسوف يوصف أولاً. ستذكر العوامل الأخرى فقط في حال اختلافها عن الأتروبين، وكلها تفعل كمناهضات غير انتقائية

وتنافسية لنميطات المستقبلات المُسكارينية المختلفة (M1 – 3).

الأتروبين هو أمين ثالثي بسيط، بينما تعدُّ بعض المركبات الأخرى (راجع المُلخص) مركبات نتروجين رباعي. إنَّ التعديل ضروري إذ يقوي فاعلية مضادات المُسكارين في الأمعاء يُشارك بتأثيرات حَاصرة عقدية وينقص النفاذ للجهاز العصبــي المركزي.

الأتروبين Atropine

يعدُ الأتروبين قلوانياً من البلادونا المميتة (*بلادونا اللفاح* *Atropa belladonna*)[11]، عادة ما تكون تأثيرات الأتروبين مثبطة لكنه ينبه الجهاز العصبــي المركزي بالجرعات العالية (راجع التسمم أدناه). ويحصر الأتروبين أيضاً التأثيرات المُسكارينية للأدوية الكولينية المحقونة سواء المحيطية أم في الجهاز العصبــي المركزي. تُدرج فيما بعد الأفعال الهامة سريرياً للأتروبين على النهايات النظيرة الودية خلف العقد، والتــي غالباً ما تعاكس التأثيرات المنشطة على الجهاز اللاودي الناتجة عن الأدوية الكولينية.

الغدد الخارجية الإفراز Exocrine glands. تُنقَص جميع المفرزات ما عدا اللبن. يشيع جفاف الفم والعين. وينقص إفراز الحمض المعدي وينقص الحجم الإجمالي للإفراز المعدي أيضاً، قد يتبدل الباهاء pH قليلاً، ويتثبط التعرق (تعصيب ودي لكنه يطلق الأسيتيل كولين)، وتنقص الإفرازات القصبية وقد تصبح لزجة، وقد يكون هذا من المساوئ حيث يصبح نزع الإفراز *بالسعال* والفعل الهدبــي أقل فعّالية.

العضلات الملساء Smooth muscle ترتخي. ثمة تناقص في التوتر والتمعج في السبيل المعدي المعوي. وينقص التشنج العضلي في السبيل المعوي المُحرض بالمورفين، لكن لا يتأثر مثل هذا التشنج في السبيل الصفراوي بوضوح. يُرخي الأتروبين العضلات القصبية، ويعد هذا تأثيراً مفيداً عند بعض الربويين. يصبح البول بطيئاً وقد يُحرِّض الاحتباس البولي ولاسيما عند وجود ضخامة بروستاتة موجودة مسبقاً.

التأثيرات العينية Ocular Effects. يحدث توسع الحدقة مع ارتفاع ضغط باطن العين في العينين مما يؤهب لحدوث زرق glaucoma ضيق الزاوية. وهذا يعود إلى القزحية المتوسعة مما يحصر نزح سوائل باطن العين من زاوية غرفة العين الأمامية. ولذا قد تُحرض نوبة الزَرَق. لا يوجد تأثير هام على الضغط في العيون الطبيعية، تصاب العضلات الهدبية بالشلل لذلك تُطَابق العين للرؤية البعيدة. قد لا تُسترجع المنعكسات الحدقية لمدة أسبوعين بعد المعالجة بالأتروبين atropinisation. قد يؤدي استعمال الأتروبين إلى حدقتين[12] غير متساويتــي الحجم وغير مستجيبتين.

الجهاز القلبــي الوعائي Cardiovascular system. ينقص الأتروبين من التأثيرات المقوية المبهمية vagal، ولذا يزيد سرعة القلب، ويحسن التوصيل في حزمة هيس His، تلاحظ هذه التأثيرات بدرجة أقل عند المسنين الذين لديهم تقو مبهمي قليل. قد تزيد المعالجة الكاملة بالأتروبين معدل ضربات القلب حوالي 30 ضربة/الدقيقة عند الشخص الفتــي لكنها تملك تأثيراً صغيراً عند المسن. قد يسبب تنبيه المبهم العابر على الأرجح في الجهاز العصبــي المركزي تباطؤ القلب كما لو أعطي الأتروبين وريدياً مع النيوستغمين وتراكم الأثر الناتج عن الدوائين.

---

[11] يُحيي الاسمُ الأولُ نجاحَه كسمّ للقتل الجنونــي، لأنه مُشتَقٌ مِنْ المصيرِ الأسطوري أتروبوس Atropos، الذي يَقْطعُ بالمقصِّ نسيج الحياةِ الذي حُيِكَ مِن قِبل أخواته كلوثوس ولاتشيسيس. (ثمة دواء تخليقي شبيه بالأتروبين يدعى اللاتشيسين). يعزى مُصطلح البلادونا (الايطالية: المرأة الجميلة) إحدى الجميلات وهي امرأة "عالموضة" كانت تُمارس استعمال خلاصة نبات يُوسع الحدقتين (تبين على نحو عارض أنه يُحصر المطابقة) كجزءٍ من عملية جعل نفسها جذّابة.

[12] كان طبيب يعمل في حديقة بيته الزجاجي، عندما أنذر بوجود تغيم للرؤية في عينه اليسرى، وتوسعت الحدقة على نحو عيانــي grossly. فشل الفحص الفيزيائي في كشف السبب ثم عادت الحدقة تدريجياً وعلى نحو عفوي إلى الطبيعي، مما يوحي بتفسير التعرض لعامل ما خارجي المنشأ. ثم تذكر الطبيب بأنَ بيته الزجاجي يحتوي نباتات تسمى بوق الملائكة (Angeles trumpet) (نوع brugmansia، من عائلة البلادونا)، ومن الممكن أنه لَمَسَها. لوحظ أنَ بوق الملائكة بمحتواه من السكوبولامين (هيوسين) ذو سمية شديدة إذا ابتلع. ومن الواضح أنَ النبات أقل ملائكية من الاسم الذي يوحي به. Merrick J. Barnett S 2000 British Medical Journal 321: 219.

استعمالات الأدوية المضادة للمُسكارين

- **من أجل أفعالها المركزية** يستعمل بعضها [بنـــزوهكسول (تريهكسفنديل) والأورفينادين] ضد الصمل والرعاش في *الباركنسونية*، ولاسيما في الباركنسونية المعتمدة على الدواء إذ يُحتاج للجرعات العلاجية المُعتادة والتـــي غالباً ما تكون متحملة.

كما تستخدم كمضادات للقيء (بصورة رئيسية الهيوسين والبروميثازين) ويستخدم فعلهما المهدئ في التمهيد للتخدير.

- **من أجل تأثيراتها المحيطية.** يستعمل الأتروبين، والهوماتروبين، والسيكلوبنتولات في طب العيون لتوسيع الحدقة وشل المطابقة العينية. ويجب أن يحذر المريض من حس اللسعة العابر وبأنه لا يمكن القراءة أو السَوق (على الأقل بدون نظارات الظلام) لمدة 3 ــ 4 ساعات على الأقل. إنّ التروبيكاميد هو الموسع الحدقي الأقصر تأثيراً. وعند الرغبة بتوسيع الحدقة والحفاظ على المطابقة العينية فإن الفنيليفرين Phenylephrine يكون مفيداً.

في *التمهيد التخديري* فإن الأتروبين والهيوسين يحصران المبهم vagus وينقصان الإفرازات المخاطية وللهيوسين تأثيرات مهدئة ومفيدة أيضاً.

يستخدم الغيلكوبيرونيوم* على نحو متكرر للإفَاقَة التخديرية، ولإحصار التأثيرات المُسكارينية للنيوستغمين المعطى ليعكس الحصار العصبـــي العضلي غير المزيل للاستقطاب.

في *السبيل التنفسي* يفيد الابيراتروبيوم* كموسع قصبـــي في الداء الرئوي المسد المزمن C.O.P.D والربو الحاد.

- **من أجل تأثيراتها على الأمعاء.** مضادة للتشنج العضلي وفرط التحرك، مضادة للمغص (ألم ناتج عن تشنج العضلات الملساء) وتنقص تشنج العضلات الملساء المحدث بالمورفين عندما يستخدم المسكن ضد المغص الحاد.

- **في السبيل البولي.** يستعمل الفلافوكسات، والأوكسي بوتينين، والبروبيفرين، والتوليترودين، والتروسبيوم والبروبانثيلين لتفريج التشنج العضلي المرافق لعدوى المثانة والتهابها وعدم استقرار العضلة النافصة.

- **في اضطرابات الجهاز القلبـــي الوعائي.** يعد الأتروبين مناهضاً هاماً للتأثيرات العصبية المركزية المحاكية للودي وللتأثيرات الموسعة الوعائية.

- **في التسمم الكولينرجي.** يعدُّ الأتروبين مناهضاً هاماً للتأثيرات العصبية المركزية، والنظيرة الودية الموسعة للأوعية، ومع ذلك فهو لا يملك تأثيرات على الموصل العصبـــي العضلي ولن يمنع شلل العضلات الإرادية. كما يستخدم أيضاً لحصر التأثيرات المُسكارينية عندما يستخدم دواء كولينـــي مثل النيوستغمين من أجل تأثيراته على الموصل العصبـــي العضلي في الوهن العضلي الوبيل.

مساوئ مضادات المُسكارين. تشمل الزَرَق، والاحتباس البولي عندما يكون هناك تضخم بروستاتـــي.

* مركبات الأمونيوم الرباعي Quaternary ammonium: (راجع النص).

لا يملك الأتروبين تأثيراً ملحوظاً على الأوعية الدموية المحيطية بالجرعات العلاجية لكن يحدث توسعاً وعائياً ملحوظاً عند التسمم.

الجهاز العصبـــي المركزي Central nervous system. الأتروبين فعّال بمواجهة الرُعاش والصَمَل *الباركنسونـــي* وهو يمنع داء الحركة أو يخففه.

مُناهَضَة الأدوية الكولينية Antagonism to cholin-ergic drugs. يعاكس الأتروبين تأثيرات كل الأدوية الكولنية على الجهاز العصبـــي المركزي، في نهايات الأعصاب الكولينية خلف العقد وعلى الأوعية الدموية المحيطية. لا يعارض التأثيرات الكولينية في المَوْصل العصبـــي العضلي، أو في العقد المستقلة بوضوح، وهذا يعنـــي أن الأتروبين يعاكس تأثيرات الأسيتيل كولين المُسكارينية ولكنه لا يعاكس التأثيرات الشبيهة بالنيكوتين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الأتروبين بسهولة من السبيل المعدي المعوي وربما يحقن بالطرق الاعتيادية. تنتج الحالات العرضية للتسمم بالأتروبين التـــي تتلو استخدام القطرات العينية عن عبور المحلول للقُنيات الدمعية إلى داخل الأنف ثم ابتلاعه. يتخرب الأتروبين جزئياً في الكبد كما يفرغ جزئياً بدون تغير عبر الكلية (عمره النصفي ساعتان).

الجرعة Dose. 0.6 – 1.2 ميلي غرام عن طريق الفم ليلاً أو 0.6 ميلي غرام وريدياً وتعاد عند الضرورة لتصل لجرعة أعظمية 3 ميلي غرام/يوم، ويمكن استعمال أدوية مضادة للمُسكارين أخرى للاستخدام المزمن بدلاً عنه.

التسمم Poisoning. بالأتروبين (والأدوية المضادة للمُسكارين الأخرى) يتجلى بالتأثيرات المحيطية الواضحة جداً: هي جفاف الفم (مع عسرة بلع)، توسع الحدقة، تغيم الرؤية، البيغ الحاد، الجلد الجاف، فرط الحرارة (فعل الجهاز العصبـــي المركزي مع غياب التعرق) التململ، القلق، الإثارة، الهلاوس، الهذيان، الهوس. تُتبع الاستثارة الدماغية باكتئاب وغيبوبة، أو، كما وصفت بالجناس اللفظي الأمريكي المميز، "حار كالأرنب hot as a hare، أعمى كالخفاش blind as a bat، جاف كالعظم dry as a bone، أحمر كالشمندر red as a beet، ومجنون كالديك[13] mad as a hen". وقد حدث التسمم عند الأطفال الذين أكلوا توت النباتات الباذنجانية مثل البلادونا السامة deadly nightshade والسيكران henbane. وعندما يكون التشخيص مشكوكاً به، يقال بأنه يُستحق وضع قطرات من بول المريض في عين واحدة لقطة، فإذا حدث توسع حدقة عندها يؤكد التشخيص لكن غياب التأثير لا يثبت شيئاً. تتضمن المعالجة إعطاء الفحم النباتـــي الفعّال activated charcoal ليَمتَزَّ الدواء، ويعطى الديازيبام diaze-pam لمعالجة الاستثارة.

أدوية أخرى مضادة للمُسكارين
Other antimuscarinic drugs

ربما يفترض في الوصف التالي للأدوية، بأنّ التأثيرات الدوائية المحيطية الرئيسية المشابهة للأتروبين مختلفة بالوصف عن الأتروبين. يعدُ الأتروبين أيضاً من الراسيمات racemate (هيوسيامين-dl: dl–hyoscyamine)، وتعزى معظم تأثيراته المُسكارينية للمصاوغ الميسر فقط isomer l-. وهو أيضاً أكثر ثباتاً كيميائياً كراسيمات racemate وهو التركيب المفضل.

الهيوسين (سكوبولامين) *Hyoscine* (scopolamine) له علاقة بنيوية مع الأتروبين ويختلف بالأساس بأنه يخمّد الجهاز العصبـــي المركزي مع أنه قد يسبب إثارة في بعض الأحيان. غالباً ما يصاب المرضى المسنون بالتخليط عند استخدام الهيوسين، ولذا فإنه يستبعد عند تمهيدهم للتخدير، كما يوسع الحدقة بدرجة أقل من الأتروبين.

بوتيل بروميد الهيوسين (N – بوتيل الهيوسين برومايد – بوسكوبان) *Hyoscine butylbromide* N-butylhyoscine (bromide,) Buscopan يُحصر أيضاً العقد المُستقلة إذا حُقن، وهو مرخ فعّال للعضلات الملساء بما فيها القلب في تعذر الارتخاء achalasia، ومنطقة الغار البوابـــي والقولون، ويستعمل لهذه الخصائص من قبل اختصاصي الأشعة والتنظير الداخلي وقد يفيد في بعض الأحيان للمغص.

---

[13] Cohen H L et al 1944 Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

الهوماتروبين Homatropine يستعمل لتأثيراته العينية (محلول 1% و2% كقطرات عينية) وفعله أقصر من الأتروبين لذا فإنه أقل ترجيحاً بالتسبب بارتفاعات خطيرة في ضغط باطن العين. يزول التأثير خلال يوم أو يومين. ولا يمكن الحصول دائماً على شلل تام للعضلة الهدبية ما لم يحدث تستيل instillations متكرر كل 15 دقيقة، لحوالي ساعة - ساعتين، ولا يعوّل عليه عند الأطفال، حيث يفضل لهم السيكلوبنتولات أو الأتروبين. يمكن أن يُبطل التوسيع الحدقي بقطرات النيوستغمين العينية.

التروبيكاميد Tropicamide (ميدرياسيل) *والسيكلوبنتولات Cyclopentolate* (ميدريلات) (كمحاليل 0.5% أو 1%) تُفيد من أجل التوسع الحدقي وشلل العضلة الهدبية، وهما أسرع وفعلهما أقصر من الهوماتروبين، ويسبب كلاهما توسع حدقة خلال 10 - 20 دقيقة وشلل عضلة هدبية بعد ذلك بوقت قصير، وتكون مدة التأثير حوالي 4 - 12 ساعة.

الإبراتروبيوم Ipratropium (أتروفنت Atrovent) يستعمل استنشاقاً كموسع قصبي، ويمكن أن يفيد عندما يكون السعال عرضاً واضحاً عند المريض الربوي.

فلافوكسات Flavoxate (يوريسباس Urispas) للتكرار البولي، والزحير، والسلس الإلحاحي uregency incontinence لأنه يزيد من سعة المثانة وينقص من التقلصات لعدم استقرار النّافصة detrusor البولية (راجع الفصل 26).

الأوكسي بوتينين Oxybutynin يستعمل أيضاً لعدم استقرار النّافصة البولية لكن قد تحدد تأثيراته الجانبية المُضادة للمُسكارين من قيمته.

غليكو بيرونيوم Glycopyrronium يستعمل في التمهيد للتخدير لينقص الإفراز اللعابي ويسبب الإعطاء الوريدي تسرع قلب أقل مما يسببه الاتروبين.

بروبانثيلين Propantheline (بروبانتين Pro-panthine) يمتلك أيضاً خصائص حاصرة للعقد، ويمكن أن يستعمل في إرخاء العضلات الملساء كما في متلازمة القولون المتهيج وفي الإجراءات التشخيصية.

ديسيكلومين Dicyclomine (ميربنتيل Merbentyl) هو دواء بديل.

بنـزهكسول Benzhexol (*تريهكسفنيدين Trihexphe-nidyl*) *والأورفينادين Orphenadine*: راجع الباركنسونية.

بروميثازين Promethazine: راجع الفصل 27.

البروبيفرين propiverine وتولتيرودوين tolterodine والتروسبيوم trospium تنقص التقلصات غير المستقرة في النّافصة البولية وتستخدم لإنقاص التكرار والإلحاح والسلس البولي.

تستعمل مُضادات المُسكارين الفموية أحياناً في معالجة فَرْطُ التَّعَرُّق hyperhidrosis.

الخلاصة

- يعدُ الأسيتيل كولين الناقل العصبـي الأهم في كلٍ من الدماغ والجهاز العصبـي المركزي peripheral nervous system.
- يفعل الأسيتيل كولين على العصبونات في الجهاز العصبـي المركزي والعُقدَة المُستَقِلَة والمَوصل العصبـي العضلي وعلى العديد من الأنماط الخلوية المُستَفعِلة، خاصة الغدية والعضلية الملساء.
- تنتهي استجابة المُستَفعِلة effector بسرعة من خلال التخريب بالأسيتيل كولينستيراز.
- يمتلك الأسيتيل كولين خارج الجهاز العصبـي المركزي صنفين رئيسيين من المستقبلات: إذ تتنبه العُقدَة المُستَقِلة والعضلات الهيكلية بالنيكوتين وتستجيب الفُضالة rest على التنبيه بالمُسكارين.
- تمتلك الأدوية التـي تحاكي أو تضاهئ الأسيتيل كولين استعمالات كثيرة. على سبيل المثال: يخفض البيلوكاربين الناهض المُسكاريني ضغط باطن العين ويعاكس بمناهضته للأتروبين بطء القلب المبهمي.
- إنَ الإستعمال الرئيسي لأدوية المَوصل العصبـي العضلي هو لإرخاء العضلات في التخدير، أو لتثبيط الكولينستيراز في الأدواء التـي ينقص فيها تفعيل المُستقبلة النيكوتينية كما في الوهن العضلي الوبيل.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Cohen H L et al 1944 Acetylcholine treatment of schizophrenia. Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

Hawkins J R et al 1956 Intravenous acetylcholine therapy in neurosis. A controlled trial (p. 43);

of Pediatrics 14: 755
Report 1998 Organophosphate sheep dip. Clinical aspects of long-term low-dose exposure. Royal College of Physicians (London) and Royal College of Psychiatrists
Steenland K 1996 Chronic neurological effects of organophosphate pesticides. British Medical Journal 312: 1312–1313
Vincent A et al 2001 Myasthenia gravis. Lancet 357: 2122–2128
Carbon dioxide inhalation therapy in neurosis. A controlled clinical trial (p. 52); The placebo response (p. 60). Journal of Mental Science 102: 43
HMSO 1987 Medical manual of defence against chemical agents. (No. 0117725692) JSP: 312
Lambert D 1981 (personal paper) Myasthenia gravis. Lancet 1:937
Morita H et al 1996 Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. Lancet 346: 290–293
Morton H G et al 1939 Atropine intoxication. Journal

22

الآليات الأدرينية والأدوية Adrenergic mechanisms and drugs

الملخص

ينبغي للأشخاص الذين يستعملون الأدوية التـي تفعل على الآليات الأدرينية القلبية الوعائية أن يفهموا فعل هذه الأدوية لأجل استعمالها بما تعطي أفضل الميزات مع المأمونية safety.

- الآليات الأدرينية
- تصنيف مُحاكيات الوُدي: بحسب طَرز الفعل وانتقائية المُستقبلات الأدرينية
- مُحاكيات الوُدي الفردية
- مزيلات الاحتقان المخاطية
- الصدمة
- نقص ضغط الدم الانتصابـي المزمن

الآليات الأدرينية Adrenergic mechanisms

اكتشف تأثير الأدرينالين (إيبينيفرين epinephrine) المُحدث لفرط ضغط الدم من قبل الدكتور أوليفر Oliver عام 1895، وهو طبيب مُمارس تصرف بسلسلة من التجارب على ابنه الفتـي إذ حقنه بخلاصة الكُظر البقري. أُثبت التأثير عند الحيوانات وأدى أخيراً إلى عزل الأدرينالين adrenaline وتركيبه الكيميائي في باكورة القرن العشرين. فُحصت العديد من المُركبات ذات العلاقة، وفي عام 1910 اخترع بارجر وديل Barger and Dale كَلمة المُحاكي للوُدي[1] وأشارا إلى أن النوأدرينالين (النورإيبينفرين) المُحاكي بفعله للجهاز العصبـي الودي أكثر قرباً من الأدرينالين.

يتشكل الأدرينالين والنورأدرينالين والدُوبامين في الجسم واستعملت في المُداواة. إن المَسار التخليقي الطبيعي هو كما يلي:

التيروزين ← دوبا ← دوبامين ← نورأدرينالين ← أدرينالين.

تصنيف مُحاكيات الودي
Classification of sympathomimetic

بحسب طَرز الفعل BY MODE OF ACTION

يُخلَق النورأدرينالين ويُخزَن في النهايات العصبية الأدرينية ويمكن أن يطلق من هذه المخازن بالتنبيه العصبـي أو بالأدوية (إيفيدرين، أمفيتامين). يمكن أن يُستعاض عن مخازن النورأدرينالين بالتسريب الوريدي للنورأدرينالين، ويمكن أن تُلغى هذه المخازن بالريزيربين reserpine أو بقطع العَصَبون الودي.

يمكن تصنيف مُحاكيات الودي حسب فعلها كما يلي:

1. **مباشرة directly**: ناهضات agonists *المُستَقبلة الأدرينالية* مثل الأدرينالين، والنورأدرينالين، والإيزوبرينالين (إيزوبروتيرنول)، والميثوكسامين، والزايلوميتازولين، والأوكسي ميتازولين، والميتاراميئول (بالكامل) والدوبامين

[1] إن المركبات التـي تنبه التأثيرات العصبية الوُدية لا تختلف في شدتها فقط، ولكن تختلف في دقتها كذلك، يبدو أن هذا المصطلح بحاجة إلى أن يشير إلى أنماط الفعل الشائعة إلى هذه الأسس base. نقترح أن ندعوها "محاكية للودي Sympathomimetic". يشير هذا المصطلح إلى الفعل مع التعصيب في الجهاز الودي، دون اكتناف التصور النظري المسبق لمعنـى العلاقة أو دقة آلية الفعل. Barger G, Dale H H 1910 Journal of Physiology XLI: 19 – 50.

والفينيل إيفرين (بدرجة رئيسية).

2. غير مباشرة **indirectly**: تسبب *إطلاق النورأدرينالين* من المخازن في النهايات العصبية مثل أمفيتامين، تيرامين، وإيفيدرين (بدرجة واسعة).

3. كلا الآليتين **by both mechanisms** (1 و2، مع الرُجحان لواحد أو آخر): عوامل تخليقية أخرى.

تسرُّع المقاومة Tachyphylaxis (تناقص الاستجابة بسرعة بإعادة الإعطاء) هو مَلْمَحٌ خاصٌ بالمجموعة 2 من الأدوية، وهي تعكس نفاد قابلية إطلاق النورأدرينالين من مخزونه من النهايات العصبية الأدرينية التـي تجعل هذه العوامل أقل مُلاءمة من أدوية المجموعة 1، ومثال ذلك العوامل الرافعة للضغط. يسبب التحمل المديد للتأثيرات المُحاكية للودي المباشرة مُشكلة سريرية أقل ويعكس تبدلاً في كثافة المُستقبل الأدرينـي أو الاقتران مع أجهزة المرسال الثانـي.

تآثر مُحاكيات الودي Interactions of sympatho-mimetics مع الأدوية الفعّالة في الأوعية أمر مُعقد. إذ تُحصر بعض الأدوية آلية استرداد الأدرينالين في النهايات العصبية الأدرينية وتؤيد التأثيرات الرافعة للضغط مثل الكوكايين cocaine، أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو مثبطات استرداد النوأدرينالين الانتقائية العالية مثل الروبوكسيتين robo-xetine. وتستَنفد deplet أدوية أخرى أو تخرب المخازن داخل الخلايا للنهايات العصبية الأدرينية (ريزيربين reserpine والغوانيثيدين guanethidine) ولذا تُحصر الفعل اللامباشر لمُحاكيات الودي.

إنَّ محاكيات الودي عموماً أدوية ذات فعالية بصرية أيضاً، وثّمة مصاوغ فراغي stereoisomer واحد يمنح معظم النجاعة السريرية للراسيمات Racemat، إذ يعدُّ الأدرينالين الميسِّر على سبيل المثال أقلُّ نشاطاً بحوالي خمسين مرة من النورأدرينالين الميّمن، ويستعمل النورأدرينالين والفينيليفرين كمصاوغات ميسِّرة Leavo – isomers.

التاريخ History. كان يُعرف حتـى عام 1948 بأن تأثيرات الأدرينالين المُحيطية الحركية (تضيق الأوعية) يمكن الوقاية منها وبأن التثبيط المحيطي (توسع الأوعية) والأفعال المُنبهة للقلب لا يمكن الوقاية منها بالمُناهضات antagonists (قلوانيات الأرغوت، فينوكسي بنـزامين phenoxybenz-amine). وضع Ahlquist فرضية وجود نوعين مختلفين من المُستقبلات الأدرينية (α وβ). وبعد عشر سنوات أخرى عُرفت فقط تأثيرات مُناهضات المُستقبلة ألفا α-receptor (إحصار المُستقبلات ألفا الأدرينية)، وأما في عام 1958 فقد جرى تخليق المادة الأولى الانتقائية والتنافسية للوقاية من تأثيرات المُستقبلة بيتا β-receptor، وكان من غير المُلائم استعمالها سريرياً لأنها تمتلك سلوك ناهضٍ جزئي partial agonist، وأما في عام 1962 فقد أصبح البرونيتالول prone-thalol (مضاهئ للإيزوبرينالين) أول مُحصر لُمستقبلة بيتا الأدرينية يستعمل سريرياً. وللأسف فإنه يمتلك منسباً علاجياً therapeutic index منخفضاً ومُسرطناً عند الفئران، واستعيض عنه بالبروبرانولول (Inderal).

لقد تبين أن مَقَر الفعل له دور هام في الانتقائية، فمثلاً قد تكون الأدوية التـي تفعل بأسلوب مُباشر على مُستقبلات العضو الانتهائي end organ عالية الانتقائية، وأما الأدوية التـي تفعل بأسلوب غير مُباشر بتفريغ discharge النورأدرينالين على نحو غير مميز من النهايات العصبية مثل الأمفيتامين amfetamine فسوف تمتلك مجالاً أوسع من التأثيرات.

يظهر التصيف الفرعي للمُستقبلات الأدرينية في (الجدول 1.22).

نتائج تفعيل المُستقبلة الأدرينية
Consequences of adrenoceptor activation

إنَّ جميع المُستقبلات الأدرينية أعضاء في عائلة مُستقبلة البروتينات المُقترنة بالبروتين G–، فمثلاً تقترن المُستقبلة مع مُستَفعِلها effector البروتينـي من خلال تبيغ transduction بروتينـي خاص يسمى البروتينات G (عائلة بروتينية كبيرة). يختلف البروتين المُستفعل بين نميطات subtypes المُستقبلة. أما في حالة مُستقبلات بيتا الأدرينية، فيكون المُستفعل مُحلقة الأدينيليل والمرسال الثانـي جزيء أحادي فُسفات الأدينوزين

الجدول 1.22: المظاهر السريرية المتعلقة بوظائف المستقبلات الأدرينية وأفعال الناهضات

تأثيرات[1] المُستقبلة الأدرينية–ألفا–$_1$ α_1-adrenoceptor effects	**تأثيرات المُستقبلة الأدرينية – بيتا β-adrenoceptor effects**
العين:[2] توسع حدقة **الشرينات:** تضيق (قليلاً فقط في الشرينات التاجية والدماغية)	**القلب** (β_1-β_2) [3] ازدياد سرعة القلب (العقدة الجيبية الأذينية) ازدياد التلقائية (العقدة الأذينية البطينية والعضلة) ازدياد سرعة التوصيل في عضل القلب ازدياد استهلاك الأُكسيجين، نقص فترة الحران في كل الأنسجة **الشرينات:** (β_2) توسيع **القصبات** (β_2): ارتخاء **تأثير مُضاد للالتهاب:** تثبط إطلاق المواد التلقائية (هيستامين، الليكوترينات) من الخلايا البدينة كما في النمط الأول من الربو، الأرجية
الرحم: تقلص (حامل) **الجلد:** تعرق، مُقفّة الشعر pilomotor **دفق ذكري** **الصفيحات الدموية:** تكدس **تأثير استقلابي:** فرط بوتاسيوم الدم	الرحم: (β_2) ارتخاء (حامل) **العضلات الهيكلية:** (β_2) رُعاش **تأثيرات استقلابية:** نقص بوتاسيوم الدم (β_2) تحلل الغليكوجين الكبدي (β_2) تحلل الشحم (β_1, β_2)
مَصرة المثانة: تقلص	**نافصَة sphincter المثانة:** ارتخاء
ترخي العضلات الملساء المعوية بتواسط المُستقبلات الأدرينية α و β	
تأثيرات[1] المُستقبلة الأدرينية ألفا–$_2$: إن مُستقبلات الأدرينية ألفا–$_2$ في النهاية العصبية السابقة للمشبكي presynaptic autoreceptors تتواسط الارتجاع السلبـــي الذي يثبط إطلاق النورأدرينالين.	

[1] من أجل دور النميطات (ألفا–$_1$ وألفا–$_2$) راجع البرازوسين.

[2] يكتنف ضغط باطن العين كلاً من مُستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية وكذلك مُستَقبِلاتُ الكولين cholinoceptors.

[3] تتواسط مُستقبلات بيتا–$_1$ القلبية تأثيرات مُنبهة عصبية ودية. تتواسط مُستقبلات بيتا–$_2$ القلبية تأثيرات الأدرينالين في الدوران، عندما يفرز بمعدل كافٍ بعد احتشاء العضل القلبـــي أو الفشل القلبـــي. يقترن المستقبلان مع مسلك الإشارة داخل الخلوية نفسها (إنتاج AMP الحلقي) ويتواسطان التأثيرات البيولوجية نفسها.

إن استعمال مصطلح قلبـــي الانتقاء cardioselective الذي يعنـــي انتقائية لبيْتا–$_1$ فقط، ولاسيما في حالة الأدوية المُحصرة لمُستقبلة بيتا القلبية، لم يعد ملائماً. على الرغم من أنَ معظم أنواع مُستقبلات بيتا–$_1$ هي فقط مُستقبلات بيتا–$_1$ القلبية، ولكن ليست هذه الحالة عند الإنسان. إن ما هو غير مُثمن هو أن النورأدرينالين الناقل العصبـــي الودي الداخلي المنشأ يمتلك انتقائية بحوالي عشرين ضعفاً تجاه مُستقبلات بيتا–$_1$، – على نحو شبيه بالأتينولول الناهض – مع عواقب أنه في معظم الظروف ومعظم الأنسجة، ثمة تأثير قليل على تنبيه مُستقبلات بيتا–$_2$ تحت تأثير مُحصر بيتا اللاانتقائي. لماذا تكون حساسية المصابين بالربو نحو مُحصر بيتا تناقضية: إن جميع مُستقبلات بيتا القصبية هي بيتا–$_2$، والقصبات نفسها غير معُصبة بالألياف الأدرينية؛ مستويات الأدرينالين في الدوران تكون منخفضة عند مرضى الربو.

الحلقي cAMP. وأما في حالة مُستقبلات ألفا الأدرينية، فيكون البروتين المُستفعل الشائع الفُسفوليباز C والمرسال الثانـــي هنا ثلاثي فُسفات الإينوزيتول IP3. وهو شلال من الأحداث يبتدئ بجزيئات المرسال الثانـــي الذي ينتج عنه تنويعة من التأثيرات النسيجية كما يظهر (الجدول 1.22). يجب أن يكون واضحاً أن النوعية specificity تُقدم من نُميط المستقبلة وليس من المراسيل messengers.

تعقيد الآليات الأدرينية المفعول المُعقدة

Complexity of adrenergic mechanisms

قد تحاكي أو تُخل الأدوية بالآليات الأدرينية من خلال:

- أسلوب *مباشر*، بالارتباط مع المُستقبلات الأدرينية (أدرينالين) أو بمناهضاتها (بروبرانولول).
- أسلوب *غير مباشر*، بتفريغ النورأدرينالين المختزن في النهايات العصبية[2] (أمفيتامين)
- *منع استرداد* النورأدرينالين المُنطلق من قبل النهاية العصبية الأدرينية (والدوبامين) (كوكايين، مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد النورأدرينالين الانتقائية مثل Roboxetine)
- *الوقاية من تخريب* النورأدرينالين (والدوبامين) في النهاية العصبية (مثبط أُكسيداز أحادي الأمين MAOI)
- *نفاد مخازن* النورأدرينالين في النهاية العصبية (الريزيربين)
- *الوقاية من إطلاق النورأدرينالين من النهايات العصبية* استجابة للتدفع العصبـــي (غوانيثيدين guanethidine)
- *تفعيل المُستقبلات الأدرينية في النهايات العصبية الأدرينية* التـــي تثبط إطلاق النورأدرينالين (المُستقبلات الذاتية-ألفا-2 Autoreceptors- $\alpha 2$) (كلونيدين clonidine)
- *إحصار العُقد الودية المُستقلة* (تريمثافان trimethaphan).

تعمل جميع هذه الآليات في كل من الجهاز العصبـــي المركزي والمحيطي. تهتم هذه المناقشة على نحو رئيسي بالعوامل التـــي تؤثر على الآليات الأدرينية المحيطية.

انتقائية المُستقبلات الأدرينية

SELECTIVITY FOR ADRENOCEPTORS

يستند التصنيف التابع لُمحاكيات الودي ومناهضاتها على انتقائيتها للمُستقبلات وعلى استعمالها. ولكن هذه الانتقائية نسبية وليست مُطلقة absolute، تفعل بعض الناهضات في المُستقبلات ألفا وبيتا، وبعض الناهضات جزئية partial agonist، وإذا أعطيت بدرجة كافية سوف يمتد مجالها. يمكن أن يسبب تطبيق هذه المناهضات الانتقائية (مُحصرات المُستقبلة) مثل مُحصر المُستقبلة الأدرينية الانتقائي سَورَة حادة وخيمة من الربو (تأثير β_2) حتـــى بالجرعة المنخفضة. ولا بدّ من تذكر ذلك لأن المرضى ماتوا بين أيدي أطبائهم الذين نسوا ذلك أو تجاهلوه[3].

ناهضات المستقبلة الأدرينية Adrenoceptor agonists

(جدول 1.22)

تأثيرات ألفا وبيتا غير الانتقائية α, β effects, nonselective: يستعمل *الأدرينالين* كمضيق للأوعية (a) في المخدرات الموضعية، وكموسع للحدقة وفي المعالجة الإسعافية للصدمة التأقية إذ تمتلك في هذه الحالة تأثيرات مختلطة (موسعة للقصبات، مؤثرة إيجابياً في التقلص العضلي، ومضيقة للأوعية بالجرعة العالية).

تأثيرات ألفا-1 (α_1 effects): يطلق *النورأدرينالين* (له تأثير بيتا β قليل على القلب) بأسلوب فيزيولوجي انتقائي عند الحاجة له؛ يفضّل كعوامل علاجية من أجل حالات نقص ضغط الدم (ما عدا الصدمة الإنتانية) الدوبامين والدوبوتامين (من أجل تأثيراتها المؤثرة في التقلص القلبـــي). كذلك تمتلك المركبات الإيميدازولية imidazolines تأثيرات مسيطرة لألفا-1 (α_1) (زايلوميتازولين Xylometazoline، أوكسي ميتازولين،

---

[2] قد يحدث فرط ضغط الدم المميت عندما يؤخذ هذا الصنف من الدواء من قبل المريض المُعالَج بمثبط أوكسيداز أحادي الأمين.

[3] لما كانت الانتقائية النسبية للدواء تفقد بالجرعات العالية للدواء ببساطة، فإن الكلام الدقيق هو عن المنافع الانتقائية للناهض والمناهض التـــي تعتمد على الجرعة. وعلى سبيل المثال فإنّ الناهض ذو الانتقائية المضاعفة عشرة مرات للمستقبلة بيتا-1، هو خاصية لذلك الناهض مستقلة عن الجرعة، ويعنـــي ذلك ببساطة لزوم ناهض ذو قوة أقل بـــ 10 مرات لتفعيل هذه المستقبلة بالمقارنة مع النُميط الفرعي β_2.

مترامينول، فينيليفرين، فينيل بروبانولامين، إيفيدرين، الإيفيدرين الكاذب، ويستعمل بعضها كمضيق وعائي موضعي (مزيلات الاحتقان الأنفي).

تأثيرات ألفا-2 (α_2) في الجهاز العصبـــي المركزي: *الكلونيدين.*

تأثيرات بيتا، غير الانتقائية β effects, nonselective

(مثل β_1 وβ_2): يستعمل *إيزوبرينالين isoprenaline* (ايزوبروتيرنيول isoproternol). كموسع قصبـــي (β_2)، ولتأثيره الإيجابـــي في التقلص العضلي القلبـــي ويعزز التوصيل في الإحصار القلبـــي (β_2, β_1)، وقد حلّ محله عوامل أكثر ملاءمة وانتقائية في شاكلة التأثير. وقد تركت أيضاً العوامل الأخرى غير إنتقائية التأثير على بيتا أي الإيفيدرين والأورسيبرينالين orciprenaline من أجل الربو.

تأثيرات بيتا - 1 (β_1)، مع بعض التأثيرات على ألفا (∝): *الدوبامين*، المستعمل في الصدمة القلبية المنشأ.

تأثيرات بيتا - 1 (β_1): *الدوبوتامين*، المستعمل للتأثير على التقلص العضلي القلبـــي.

تأثيرات بيتا - 2 (β_2)، المستعملة في *الربو*، أو لإرخاء *الرحم*، تتضمن: السالبوتامول salbutamol، والتيربوتالين Terbutaline، والفينوتيرول fenoterole، والبيربوتيرول، والريبرويترول، والريميتيرول rimiterol، والإيزوكسربرين isoxsuprine، والأوسي برينالين orciprenaline، والريتودرين ritodrine.

مناهضات المستقبلة الأدرينية (المُحصرات)

انظر الفصل 23.

تأثيرات مُحاكيات الودي Effects of sympathomimetic

يعتمد *التأثير الإجمالي* للمُحاكي الودي على مَقَر الفعل (ناهض للمستقبلة أو فعل غير مباشر)، وعلى نوعية المستقبلة وعلى الجرعة، إذ عادةً ما يوسع الأدرينالين الأوعية الدموية للعضلات (β_2؛ الموجودة بكثرة في الشرينات، ولكن توجد في الأوردة) ولكن الجرعات الكبيرة جداً قد تُقبّضُ هذه الأوعية (ألفا α). غالباً ما تكون النتيجة النهائية معقدة ولا يمكن التنبؤ بها جزئياً بسبب تغير استجابات منعكس الاستتباب homeostatic وينجم الجزء الآخر عن تبدل ضغط الدم الذي ينتج عن عدة عوامل مثل توسع الأوعية (β) في بعض الباحات، وتضيق الأوعية (α) في بعضها الآخر، وبسبب تنبه القلب (β).

يجب أن يستعمل من أجل إحصار جميع تأثيرات الأدرينالين والنورأدرينالين مناهضات مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). وقد يكون ذلك قضية هامة في الممارسة، كما هو الحال في ورم القواتم phaeochromocytoma (راجع الفصل 23).

ملاحظة فيزيولوجية Physiological note. يُنهى فعل النورأدرينالين المطلق من النهايات العصبية كما يلي:

- الاسترداد من النهايات العصبية حيث يُخزن ويخضع للتدرك بأكسيد أحادي الأمين MAO.
- الانتشار بعيداً عن باحة النهاية العصبية والمستقبل (الفلح الوصلي (Junctional cleft).
- الاستقلاب (خارج الأعصاب بأوكسيد أحادي الأمين MAO وناقلة الكاتيكول -O- ميثيل COMT).

إنّ هذه العمليات أبطأ من التخريب السريع جداً للأسيتيل كولين في الموصل العصبـــي العضلي بالكولينسيتراز خارج الخلوي المتوضع بجانب المستقبلات. يعكس هذا الفرق التباين في متطلبات الإشارة أي الاستجابات الآنية (ميلي ثانية) لحركة العضلات الإرادية مقابل التقلص الواسع اللطيف في شرينات العضلات للتحكم في المقاومة الوعائية.

المركبات غير الكاتيكولامينية Synthetic noncatecho-lamines التخليقية المستعملة سريرياً تمتلك أعماراً نصفية ساعية فمثلاً السالبوتامول 4 ساعات، لأنها أكثر مقاومة للتدرك الإنزيمي والاقتران. وقد تعطى فموياً حيث تتطلب جرعات أعلى. تنفذ إلى الجهاز العصبـــي المركزي وقد تمتلك تأثيرات بارزة مثل الأمفيتامين، الذي تظهر كميات كبيرة منه في البول.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

الكاتـــيكولاميـــنات Catecholamines (أدرينالـــن،

نورأدرينالين، دوبامين، دوبوتامين، إيزوبرينالين) (عمرها النصفي البلازمي تقريباً 2 دقيقة) تستقلب بوساطة إنزيمين هما أكسيداز أحادي الأمين (MAO) وناقلة الكاتيكول -O- ميثيل (COMT). توجد هذه الإنزيمات بكميات كبيرة في الكبد والكلية وتحسب لاستقلاب معظم الكاتيكولامينات المحقونة. يوجد MAO أيضاً في المخاطية المعوية (وفي النهايات العصبية المحيطية والمركزية). تعد الكاتيكولامينات بسبب هذه الإنزيمات غير فعالة عندما تبتلع، ولكن تعد العوامل غير الكاتيكولامينية مثل السالبوتامول والأمفيتامين فعالة فموية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects

يمكن أن تستنتج التأثيرات الضائرة من أفعالها (الجدول 1.22، الشكل 1.22). إذ ينتج النخر النسيجي عن تضيق الأوعية الشديد (α) حول مقرات الحقن الذي يحدث نتيجة تسرب leakage من التستيل الوريدي. تتضمن هذه التأثيرات على المستقبلات القلبية (β_1) التسرع القلبي والخفقان واضطراب النظم القلبي بما فيها تسرع القلب البطيني والرجفان البطيني، وكذلك الرعاش العضلي (β_2). يجب أن تستعمل الأدوية المحاكية للودي بحذر كبير عند مرضى القلب.

يتباين تأثير الأدوية المحاكية للودي على الرحم الحامل ويصعب التنبؤ به، ولكن قد تحدث ضائقة جنينية خطيرة Fetal distress، نتيجة نقص الجريان الدموي المشيمي بسبب تقبض عضلة الرحم (α) والتقلص الشرياني (α). تستعمل ناهضات β_2 لترخي الرحم في المخاض المبتسر، ولكن الأفعال القلبية الوعائية غير المرغوبة قد تكون مزعجة، ويرجح أن تسبب الأدوية المحاكية للودي اضطرابات في نظم القلب (تأثير β1) عند المرضى الذين يستقبلون التخدير بالهالوتان (استعماله قليل الآن).

مُحاكيات الودي وبوتاسيوم البلازما Sympathomimetics and plasma potassium ثمة دور للآليات الأدرينية في الضبط الفيزيولوجي لتركيز بوتاسيوم البلازما. تتفعل المضخة الكيميائية الحيوية التي تزيح البوتاسيوم إلى داخل الخلية بناهضات المستقبلة β_2 الأدرينية (أدرينالين، سالبوتامول، إيزوبرينالين) وقد تسبب نقص بوتاسيوم الدم. تحصر مناهضات المستقبلة β_2 - الأدرينية هذا التأثير.

قد يكون التأثير المنقص لبوتاسيوم الدم الحاصل بإعطاء محاكيات الودي هاماً سريرياً، خاصة عند المصابين سابقاً بنقص بوتاسيوم الدم، كالتي تنجم عن نشاط أدريني شديد مثل الذي يحدث في احتشاء عضل القلب[4]، وفي الرُعب fright (يترافق إدخال المريض إلى المستشفى مع نقص عابر في بوتاسيوم الدم) أو معالجة مُدرة للبول سابقة، وتناول الديجوكسين. قد يؤرث تسريب الأدرينالين أو المخدر الموضعي الذي يحتوي الأدرينالين اضطراباً في النظم القلبي عند مثل هؤلاء الأشخاص. وقد يحدث نقص بوتاسيوم الدم أثناء معالجة الربو الوخيم، ولاسيما عندما تشترك ناهضة المستقبلة β_2 مع الثيوفيلين.

تُعزز مُحصرات المستقبلة β - الأدرينية كما هو متوقع فرط بوتاسيوم الدم في التمرين العضلي؛ قد تنجم أحد منافعها في الوقاية من اضطرابات النظم القلبية بعد احتشاء عضل القلب عن إحصار المستقبلة β_2 المُحرِّضة لنقص بوتاسيوم الدم.

الجرعة المفرطة من محاكيات الودي Overdose of sympathomimetics. تعالج الجرعة المفرطة وفقاً لاعتبارات مرشَدة rational من طرز الفعل ومقره (انظر الأدرينالين لاحقاً).

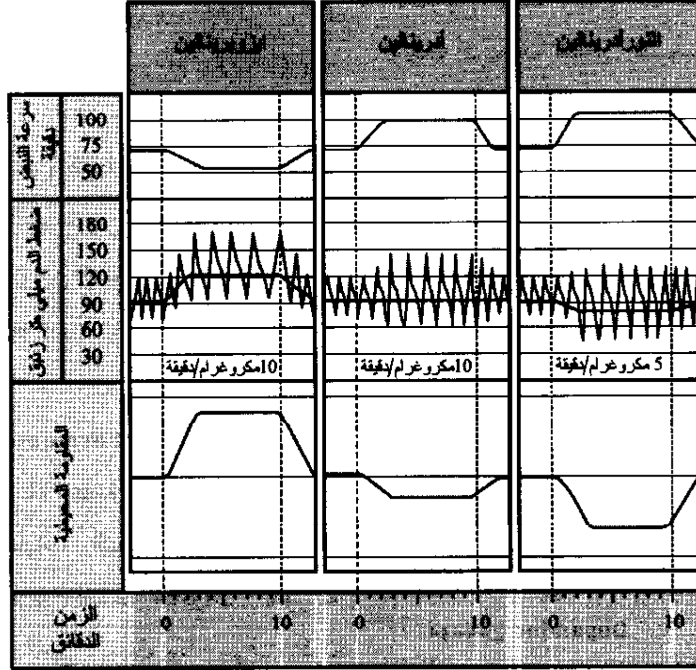
محاكيات الودي الفردية

Individual sympathomimetics

الأفعال ملخصة في (الجدول 1.22). سوف توصف المواد الرئيسية الداخلية المنشأ، الكلاسيكية، أولاً على الرغم من دورها المحدود في المداواة، ثم توصف المضاهئات analogues التي استبدلت بها.

---

[4] يظهر الأشخاص الطبيعيون، بالتسريب الوريدي للأدرينالين Adrenaline بكميات تقارب الموجودة في البلازما بعد احتشاء عضل القلب الوخيم، انخفاضاً في بوتاسيوم البلازما إلى حوالي 0.8 ميلي مول/لتر. (Brown M J 1983 New England Journal of Medicine 309: 1414).



الشكل 1.22: التأثيرات القلبية الوعائية للنورأدرينالين، والأدرينالين، والإيزوبرينالين. سرعة النبض/ دقيقة، ضغط الدم/ ميلي زئبق (الخط المنقط هو متوسط الضغط)، المقاومة المحيطية بوحدات اعتباطية. تنجم الفروق نتيجة تمايز انتقائية ألفا وبيتا لهذه العوامل (راجع النص).

الكاتيكولامينات[5] CATECHOLAMINES

راجع ما سبق من أجل الحرائك الدوائية.

الأدرينالين (أبينفرين) Adrenaline (Epinephrine)

يستعمل الأدرينالين (تأثيراته على المستقبلة α وβ الأدرينية):

- كمضيق وعائي مع المخدرات الموضعية (1:80.000 أو أضعف) ليطيل تأثير المخدرات الموضعية (حوالي الضعفين).
- كموسع حدقة موضعي (موفّر للمطابقة، ويخفض ضغط باطن العين).
- من أجل التفاعلات الأرجية الوخيمة عضلياً أو وريدياً (أو تحت الجلد). يجب اختيار الطريق بعناية. قد يعطى الأدرينالين 500 مكروغرام (أي 0.5 ميلي لتر من محلول 1 بالألف) عند البالغين عضلياً ويكرر بفترات كل 5 دقائق بحسب الاستجابة (انظر الفصل 8). إذا كان الدوران منقوصاً إلى درجة مهددة للحياة - قد يعطى الأدرينالين 500 مكروغرام حقناً وريدياً بطيئاً بمعدل 100 مكروغرام كل دقيقة (مثلاً 1 ميلي لتر/دقيقة من محلول 1 بالألف المخفف) مع استمرار مراقبة مخطط كهربية القلب. يتطلب هذا المساق العلاجي الحذرَ الكبير ويفضل استعمال تخفيف آخر (مثل محلول 1 ضمن 100,000) ليقدم ضبطاً أدق ومأمونية أكبر. لا يحبذ الطريق تحت الجلد عموماً، بسبب تضيق الأوعية الشديد الذي يبطء الامتصاص.

يستعمل الأدرينالين في الصدمة التأقية Adrenaline is used in anaphylactic shock بسبب أفعاله المختلطة القلبية الوعائية والقصبية فيقدم الحل الأفضل من حيث السرعة والبساطة في الحالة الإسعافية، قد يثبت أيضاً أغشية الخلية وينقص إطلاق autacoids الفعالة في الأوعية (راجع الفصل

---

[5] تمتلك الكاتيكولامينات الشعبية (التقليدية traditionally) تسمية مزدوجة (نتيجة براءة اختراع إحدى الشركات سُمي بالأدرينالين) على نحو واسع في أوروبا وأمريكا، اختير الأخير من قبل منظمة الصحة العالمية WHO كاسم دولي غير مسجل الملكية International Nonproprietary (INN) name (راجع الفصل 6)، وجه الاتحاد الأوروبي أعضاءه لاستعمال INN الاسم الدولي غير مسجل الملكية، ولكن لأن التوحيد Uniformity لم يحصل بعد وبسبب الأدب العلمي، نستعمل كلا الاسمين معاً. راجع أعلاه من أجل الحرائك الدولية.

15). قد لا يستجيب المرضى الذين يتناولون محصرات β – غير الانتقائية للأدرينالين (استعمال السالبوتامول وريدياً) وقد يطورون بالواقع فرط ضغط دم وخيم.

ينقص الأدرينالين (موضعياً) ضغط باطن العين في الزرق المفتوح الزاوية، كما يفعل الديبيفيفرين dipivefrine، كطليعة دوائية استرية للأدرينالين. ويمنع استعماله في الزرق المغلق الزاوية بسبب توسيعه للحدقة. لا يتحمل المصابون بفرط نشاط الدرقية الأدرينالين.

جرعة مفرطة عَرَضية Accidental overdose تحدث مع الأدرينالين عَرَضياً. تعالج بطريقة رشيدة بالبروبرانولول لإحصار تأثيرات بيتا القلبية (اضطراب النظم القلبية) ويستعمل الفينتولامين والكلوروبرومازين لضبط التأثيرات الدورانية المحيطية التـي ستبرز عندما تلغى تأثيرات بيتا. سوف يكون اللابيتالول (يحصر α + β) البديل. إن إحصار المستقبلة β الأدرينية فقط يعدّ خطراً إذ تسبب المستقبلة ألفا المضيقة للأوعية غير المقارنة unopposed فرط ضغط دم (وخيم) (راجع ورم القواتم phaechromocytoma، الفصل 23). يعدّ استعمال معظم خافضات ضغط الدم غير رشيد وبعضها قد يقوي Potentiate التأثير الأدرينالي أيضاً.

النورأدرينالين (نورإيبينيفرين) (تأثيرات α وβ_1 على نحو رئيسي)

Noradrenaline (Norepinephrine) (Chiefly α and β_1 effects)

إن التأثير الرئيسي لإعطاء النورأدرينالين هو رفع ضغط الدم إذ تتضيق الشرينات ولذا ترتفع المقاومة المحيطية الإجمالية، مع تناقص جريان الدم (عدا الشرايين التاجية التـي تمتلك بضع مستقبلات α1). ومع ذلك فهو يمتلك بعض التأثير المنبه القلبـي (β_1)، يُقنّع التسرع القلبـي بسبب بطء القلب العميق الناجم عن فرط ضغط الدم. يعطى النورأدرينالين تسريباً وريدياً للحصول على استجابة مستمرة تدريجية؛ سوف يدوم تأثير حقنة وريدية مفردة حوالي بضع دقائق. يستعمل عندما يكون التضيق النوعي الأوعية المحيطية مرغوباً كما في توسع الأوعية في الصدمة الإنتانية. تتضمن التأثيرات الضائرة الغنغرينة المحيطية والنخر الموضعي، ويَحدث تسرع المقاومة ويجب أن يكون السحب تدريجياً.

إيزوبرينالين (إيزوبروتيرينول)

Isoprenaline (Isoproterenol)

الإيزوبرينالين هو إيزوبروبيل نورأدرينالين، وهو ناهض لمستقبلة بيتا غير انتقائي إذ يُفعِّل كلاً من مستقبلات β_1 وβ_2 ويرخي العضلات الملساء بما فيها العضلات الملساء في الأوعية الدموية، وأما تأثيراته الاستقلابية أو المضيقة للأوعية فهي مهملة، ولكن يمتلك تأثيراً منبهاً قلبياً، ويعدّ الأخير من المساوئ الرئيسية خلال معالجة الربو القصبـي. ويستعمل على نحو رئيسي في إحصار القلب التام ويستعمل أحياناً في الصدمة القلبية المنشأ (نقص ضغط الدم).

دوبامين Dopamine

يفعِّل الدوبامين مستقبلات مختلفة معتمداً بذلك على الجرعة المستعملة. تنبه الجرعة الأخفض الفعالة منه مستقبلات D_1 الدوبامينية النوعية في الجهاز العصبـي المركزي وفي الكلية وفي السرير الوعائي (موسعة)؛ يفعِّل أيضاً المستقبلات الذاتية (D_2) السابقة للمشبكي التـي تكبت إطلاق النورأدرينالين. عندما ترتفع الجرعة، يفعل الدوبامين كناهض لمستقبلات β_1 – الأدرينية في القلب (يزيد قلوصية القلب وسرعته)؛ تُفعِّل الجرعة العالية مستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية). يعطى بالتسريب الوريدي المستمر لأن جميع الكاتيكولامينات ذات عمر نصفي قصير (2 دقيقة). يزيد التسريب الوريدي (2 – 5 مكروغرام/كيلو غرام/دقيقة) الجريان الدموي الكلوي (جزئياً عبر تأثيره على نتاج القلب). عندما ترتفع الجرعة يتنبه القلب، محدثاً تسرعاً قلبياً وازدياداً في نتاج القلب. يعدّ الدوبامين بجرعاته العالية هذه غير مضيق inoconstrictor.

يكون الدوبامين ثابتاً لمدة 24 ساعة في محلول كلوريد الصوديوم أو الدكستروز. يسبب تسريبه تحت الجلد تضيقاً للأوعية ونخراً ويجب أن يعالج بالحقن الموضعي لعاملٍ مُحصر لمستقبلة – α الأدرينية (فينتولامين Phentolamine 5 ميلي غرام، مخفف).

قد يمزج مع الدوبوتامين.

من أجل مظاهره الناهضة والمناهضة aspects في الجهاز العصبـــي المركزي: انظر مضادات الذهان والباركنسونية.

الدوبوتامين Dobutamine

هو مزيج راسيمي racemic من -d و-l دوبوتامين. تسلك الراسيمات في البداية سلوكاً ناهضاً لمستقبلة β_1 الأدرينية مع تأثيرات في التقلص العضلي أكبر من التأثيرات على الميقاتية القلبية، ويمتلك بعض التأثير على الناهض ألفا، ولكن أقل من الدوبامين. يفيد في الصدمة (مع الدوبامين) وفي فشل القلب المنخفض النتاج (في غياب فرط ضغط الدم الوخيم).

الدوبيكسامين Dopexamine

هو كاتيكولامين تخليقي وفعله الرئيـسي كناهض لمستقبلة β_2 الأدرينية القلبية (تأثير إيجابـــي في التقلص العضلي). وهو ناهض دوبامينـــي ضعيف أيضاً (يسبب توسع أوعية الكلية) ومثبط لقبط النورأدرينالين لذا يعزز تنبيه مستقبلات β_1 القلبية بوساطة النورأدرينالين. يستعمل أحياناً للحصول على نتاج قلبـــي أمثل، خاصة بالفترة المحيطة بالجراحة.

الأدوية غير الكاتيكولامينية

NONCATECHOLAMINES

إن السالبوتامول Salbutamol، والفينوتيرول Fenoterol، والريميتيرول Rimiterul، والريبروتيرول Reproterol، والبيربوتيرول Pirtuterol، والساλميترول Salmeterol، والريتودرين Ritodrine، والتيربوتالين Terbutaline هي ناهضات لمستقبلة β الأدرينية التـــي تُعد ذات انتقائية نسبية لمستقبلات β_2، ولهذا تكون التأثيرات القلبية (بشكل رئيسي β_1) أقل بروزاً. ويحدث تسرع القلب بسبب تنبيه مستقبلة β_2 (العقدة الجيبية) الأذينية؛ إن مستقبلات β_2 الأدرينية أقل عدداً في البطين وثمّة اختطار أقل لاضطراب النظم البطينـــي الخطير عند استعمال الكاتيكولامينات غير الانتقائية. إنّ هذه الناهضات التخليقية أيضاً ذات فعل أطول من فعل الإيزوبرينالين لأنها ليست ركائز لإنزيم ناقل الميثيل إلى الكاتيكول أورتو، الذي يقوم بوضع الميثيل للكاتيكولامينات في الكبد. وتستعمل على نحو رئيسي في الكبد، وتنقص التقلصات في المخاض المبتسر.

السالبوتامول Salbutamol (راجع الربو أيضاً)

يؤخذ السالبوتامول (فينتولين Ventolin) (عمره النصفي 4 ساعات) فموياً، 2 – 4 ميلي غرام حتـــى 4 مرات يومياً، يفعل بسرعة بالاستنشاق أيضاً ويمكن أن يدوم تأثيره حتـــى 4 ساعات، مما يجعله ملائماً في معالجة الربو والوقاية منه. يمتص 20% من الجرعة المستنشقة وقد تسبب تأثيرات قلبية وعائية. يمكن كذلك أن يعطى حقناً، كما في الربو والمخاض المبتسر (مستقبلة – β_2) وفي فشل القلب من أجل تأثيره في التقلص العضلي القلبـــي (β_1) (بينما يكون الفعل الموسع الوعائي β_2 مفيداً أيضاً). يمكن أن يحدث أيضاً نقص بوتاسيوم الدم الهام سريرياً (إنـــزياح البوتاسيوم إلى داخل الخلايا). تشبه الأدوية الأخرى السابقة السالبوتامول.

السالمترول Salmeterol (Serevent) يختلف عن السالبوتامول إذ يمتلك رابطة إضافية مخصوصة للمقرّ المجاور للمستقبلة β_2 الأدرينية، الذي ينجم عنه بطء إطلاق الفعل ومدة فعل أطول (حوالي 12 ساعة) (راجع الفصل 27).

الإيفيدرين Ephedrine

الإيفيدرين (عمره النصفي حوالي 4 ساعات) وهو قلوانـــي نباتـــي مع أفعال غير مباشرة محاكية للودي تشبه أفعال الأدرينالين محيطياً. ينتج عنه مركزياً (عند البالغين) ازدياد اليقظة، والقلق، والأرق، والرعاش، والغثيان قد يميل الأطفال للنوم عند تناوله. في الممارسة، فإن تأثيراته المركزية تقيّد استعمالاته "كمحاكي" للودي في الربو.

يمتص الإيفيدرين جيداً عندما يعطى فموياً، وبطريقة مختلفة عن بقية محاكيات الودي. قلّما يخضع نسبياً للاستقلاب بالمرور الأولي في الكبد، يفرغ معظمه بدون تبدل من الكلية. عادة ما يستعمل عن طريق الفم ويمكن إعطاؤه حقناً. يختلف بالأساس عن الأدرينالين بأن تأثيراته أبطأ بكثير وتدوم لفترة أطول. يحدث تسرع المقاومة tachyphylaxis بالجرعة المتكررة. يمكن أن يستعمل الإيفيدرين كموسع قصبـــي، وفي

إحصار القلب، وكموسع للحدقة وكمضيق وعائي للمخاطية، ولكن تمّ إحلال الأدوية الجديدة، التـي غالباً ما تكون أفضل لأجل هذه الغايات. إنه يفيد أحياناً في الوهن العضلي الوبيل (عوامل أدرينية تعزز الانتقال العصبي العضلي الكولينرجي). أما *السودوإيفيدرين* فهو شبيه له.

الفينيل بروبانولامين *Phenylpropanolamine* (نور إيفيدرين) هو مشابه ولكنه أقل تأثيراً على الجهاز العصبي المركزي. يترافق الاستعمال المطول للفينيل بروبانولامين عند النساء كمفقد للشهية (مقهم) مع شذوذات في الصمام الرئوي pulmonary valve مما أدى إلى سحبه من بعض البلدان.

الأمفيتامين *Amfetamine* (Benzedrine) *والدكسامفيتامين* يفعلان بأسلوب غير مباشر. ونادراً ما يستعملان من أجل تأثيراتهما المحيطية، التـي تشبه الإيفيدرين، ولكن عادة ما يستعملان من أجل تأثيراتهما على الجهاز العصبي المركزي (تغفيق narcolepsy، نقص الانتباه عند الأطفال) (راجع الفصل 10 من أجل الوصف العام للأمفيتامين).

الفينيليفرين Phenylephrine يمتلك الفينيليفرين أفعالاً تشبه أفعال النورأدرينالين ولكنّ مدّة فعله أطول، وقد تصل حتـى الساعة. يمكن استعماله كمزيل للاحتقان الأنفي (0.25 – 0.5% محلول)، ولكنه يعدّ مهيجاً أحياناً. في الجرعات التـي تعطى عادة فإن التأثيرات العصبية المركزية قليلة، وكذلك التأثيرات المباشرة على القلب. ويستعمل أيضاً كموسع للحدقة ويخفض لفترة وجيزة الضغط في باطن العين.

مُزيلات الاحتقان المخاطية
Mucosal Decongestants

كثيراً ما تستعمل مزيلات الاحتقان الأنفي والقصبي (مضيقات الأوعية Vasoconstrictors) في التهاب الأنف الأرجي، والزكام، والسعال، والتهاب الجيوب، وفي الوقاية من التهاب الأذن الضغطي، كقطرات أنفية أو كبخاخ أنفي. استعملت جميع مضيقات الأوعية التـي تمتلك تأثيرات ألفا لهذه الغاية مع مضاد هيستامين أو بدونه (مستقبلة – H_1)، وثمة خيارات قليلة فيما بينها. قد يحدث الضرر الإقفاري للمخاطية إذا استعملت كثيراً (أي أكثر من كل 3 ساعات) أو لفترة مطولة (> 3 أسابيع). إن حدوث الاحتقان الارتدادي يكون مسؤولاً أيضاً عن فرط الاستعمال. يجب استعمال الأدوية الأقل اعتراضاً objectional أي الإفدرين Ephedrine 5% والفينيليفرين 0.5%، والأكزيلوميتازولين Xylome-tazaline 0.1%، لبضعة أيام فقط لأن التطبيق الطويل ينقص النشاط الهدبـي وسوف يؤدي إلى احتقان ارتدادي. يجب عدم استعمال النافازولين naphazoline والأدرينالين والمزيج المختلط من مضاد الهيستامين المضيق للأوعية والستيرويد الكظري والمضادات الحيوية. كثيراً ما قد تدخل القطرات الزيتية والبخاخات المستعملة لمدة طويلة إلى الرئتين وتسبب في النهاية التهاباً رئوياً شحمياً.

يفضّل أحياناً أن تعطى الأدوية فموياً أكثر من إعطائها أنفياً. تتأثر هذه الأدوية مع خافضات ضغط الدم وقد تسبب فشلاً غير مفسر للمعالجة ما لم يستفسر عن المداواة الذاتية عند المريض. ولقد حدثت نوب من فرط ضغط الدم المميت عند المرضى الذين عولجوا من أجل الاكتئاب بمثبط أكسيداز أحادي الأمين عندما تناولوا هذه المستحضرات.

الصدمة Shock

التعريف: الصدمة هي حالة من عدم كفاية الإرواء الشعيري (عوز الأكسجين) في الأنسجة الحيوية إلى المدى الذي تسبب فيه تأثيرات ضائرة خلوية استقلابية (في البطانة الشعيرية والأعضاء) وخللاً وظيفياً يتضمن إطلاق إنزيمات ومواد فعالة[6] في الأوعية كما يحدث في حالة الجريان *المنخفض أو حالة نقص انسياب الدم.*

ينخفض نتاج القلب وضغط الدم في الحالات المتطورة

6 وهذه تتضمن، في الحقيقة، مزيجاً من المواد (autacoids) مثل، الكينينات kinins والبروستاغلاندينات، واللوكوترينات leukotrienes، والهيستامين، والأندروفينات endorphins والسيروتونين. يحرض السم، في صدمة الذيفان الداخلي، أيضاً على تخليق أكسيد النتريك NO، الموسع للأوعية الداخلي المنشأ في الأنماط العديدة من الخلايا عدا الخلايا البطانية، التـي تعد المصدر الرئيسي الطبيعي.

تماماً. يمكن أن يكون سوء توزيع الدم (الناجم عن التقلص، والتوسيع، والتحويل) كافياً لإحداث إصابة نسيجية حتى بوجود نتاج قلبي وضغط دم شرياني مرتفع (الصدمة الدافئة) كما في بعض الحالات الصدمة الإنتانية.

إن العنصر الأساسي هو نقص انسياب الدم للأعضاء الحيوية مهما كان السبب، سواء أكان فشل المضخة (احتشاء عضل القلب)، أم خلل في توزيع الدم (الصدمة الإنتانية) أم فقد الحجم داخل الأمعاء (النزف وازدياد نفوذية الأوعية المتضررة بمنتجات الخلية الجرثومية، والحروق وعوز الأكسجين). وتعدُّ وظائف الأعضاء الحيوية، أي الدماغ (الوعي، التنفس) والكلية (تشكيل البول) مؤشرات سريرية لكفاية إرواء هذه الأعضاء.

المعالجة يمكن أن تلخص كما يلي:

- *معالجة السبب* النزف، المرض المعدي، العوز القشري الكظري.
- *إعاضة أي سوائل مفقودة* من الدوران.
- *إرواء الأعضاء الحيوية* (الدماغ، القلب، الكليتين) وصيانة ضغط الدم الوسطي.

إنّ *لجريان الدم* (إيتاء الأكسجين) فضلاً عن ضغط الدم أهمية ملحّة كبيرة من أجل وظيفة الأعضاء الحيوية، إذ نحتاج إلى ضغط دموي ملائم لضمان الإرواء العضوي، ولكن قد يحافظ تضيق الأوعية المحيطية على ضغط شرياني طبيعي وسطي على الرغم من انخفاض نتاج القلب الشديد. سوف يكون جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية غير كاف في هذه الظروف، وقد يتبعه فشل العديد من الأعضاء ما لم ينعش المريض بدرجة كافية.

يعتمد قرار أسلوب معالجة الصدمة على التقييم الفيزيولوجي المرضي:

- إذا كان نتاج القلب وكذلك الجريان الدموي المحيطي غير كافيين (حجم نبض منخفض، تقبض محيطي بارد).
- إذا كان نتاج القلب طبيعياً أو عالياً وجريان الدم المحيطي كافياً (حجم نبض جيد، توسع محيطي دافئ)، ولكن يوجد سوء توزع للدم.
- إذا كان المريض مصاباً بنقص حجم الدم أم لم يكن مصاباً به، أو كان هناك احتياج لعامل مؤثر في التقلص العضلي القلبي، أو لمضيق الأوعية أو لموسع الأوعية.

أنماط الصدمة Types of shock

في التسمم بمخمّد دماغي In poisoning by a cerebral depressant أو بعد رضخ النخاع، إن السبب الرئيسي لنقص ضغط الدم، هو انخفاض المقاومة المحيطية الناجم عن نقص التوتر الوعائي. يمكن استرداد نتاج القلب بإمالة رأس المريض للأسفل ببساطة، وبزيادة الضغط الوريدي الامتلائي بتسريب السوائل، قد تنفع الأدوية الفعالة في الأوعية (نورأدرينالين، دوبوتامين).

في الفشل الدوراني المركزي In central circulatory failure (الصدمة القلبية المنشأ مثل ما بعد احتشاء عضل القلب) ينخفض نتاج القلب وضغط الدم بسبب فشل المضخة؛ يعتمد الإرواء العضلي القلبي على الضغط الأبهري. ويكون العائد الوريدي طبيعياً أو مرتفعاً. قد يثير انخفاض ضغط الدم الآليات الودية الكظرية لفشل الدوران المحيطي.

ليس مدهشاً أن يكون استعمال الأدوية في الفشل المنخفض النتاج بسبب الضرر الحاد في عضل القلب مخيباً للآمال. قد يرفع تضيق الأوعية (بناهضة المستقبلة ألفا الأدرينية) المقاومة الوعائية المحيطية بزيادة الحمولة التلوية after load، ولكن ذلك العبء الإضافي على القلب المتضرر يمكن أن ينقص نتاج القلب بدرجة أكبر. قد يفشل تنبيه القلب بناهضة المستقبلة β1 الأدرينية، وتزيد هذه الناهضة استهلاك الأكسجين في عضل القلب وربما تسبب اضطراباً في نظم القلب. يقدم الدوبامين والدوبكسامين deopexamine أو الدوبوتامين خياراً ملائماً إذا كان الدواء المقرر ضرورياً، يفضل الدوبوتامين لأنه يميل إلى توسيع الأوعية، فهو موسع ليفي inodilator. قد يكون مثبط الفسفودياستراز الانتقائي مثل enoximone فعالاً، ما لم يحدد استعماله بنقص ضغط الدم.

إذا كان هناك بطء قلبي (أحياناً يكون كمضاعفة لاحتشاء عضل القلب)، فيمكن أن نزيد نتاج القلب

بالإحصار المبهمي vagal block بالأتروبين الذي يُعجل سرعة القلب.

الصدمة الإنتانية Septic shock هي إنتان وخيم مع نقص ضغط الدم الذي لا يصحح بالإعاضة الكافية للحجم داخل الأوعية. يتسبب عن ذيفان داخلي لعديد السكاريد الشحمي (LPS) من الكائنات الحية السلبية الغرام، فتبتدئ باستجابات المضيف الالتهابية والمحفزة للتخثر عبر إطلاق السيتوكينات مثل الإنترلوكين Interleukins، مما ينتج عنها انتشار الضرر البطانـــي الذي يكون مسؤولاً عن العديد من التظاهرات الضائرة للصدمة، التـــي تتضمّن فشل العديد من الأعضاء. ثمة توسع وعائي محيطي مع انخفاض ضغط الدم نتيجة تفعيل أكسيد النتريك بعديد السكاريد الشحمي LPS والسيتوكينات، يبدأ ذلك بتفريغ ودي شديد بسبب تضيق الشرينات والأوردة، وقد يكون نتاج القلب عالياً أو منخفضاً بحسب توازن هذه التأثيرات. ثمة حُماض وعوز مترقٍ للأوكسجين المحيطي للأعضاء الحيوية. تتوسع الأوردة وتحدث تجميعة وريدية ولذا يحتجز الدم في المحيط وينخفض حجم الدوران الفعّال بسبب ذلك، ويفقد السائل في الحيز خارج الوعائي بسبب الضرر البطانـــي الناجم عن المنتجات الجرثومية.

عندما تشخَّص الصدمة الإنتانية، يجب إعطاء مضادات المكروبات بجرعة عالية وبسرعة بعد أخذ الدم للزرع (راجع الفصل 13). إن الغاية الرئيسية من المعالجة هي استرداد نتاج القلب وإرواء الأعضاء الحيوية بتعجيل العائد الوريدي إلى القلب ومعاكسة سوء توزع الدم. ويمكن تحصيل ذلك بزيادة الحجم داخل الوعاء الذي يُرشد بالضغط الوريدي المركزي لاجتناب التحميل المفرط للقلب. يعدّ الأكسجين أساسياً لأنه غالباً ما يوجد إرواء رئوي متفاوت.

بعد أن يوطد الإنعاش بالسوائل بدرجة كافية، يجب إعطاء عامل مؤثر في التقلص العضلي. يعدّ *النورأدرينالين noradr-enoline* الخيار الدوائي المؤثر في التقلص العضلي في الصدمة الإنتانية إذ يزيد تأثيره الفعول على مستقبلة ألفا الأدرينية من متوسط الضغط الشريانـــي وقد يرفع تأثيره المعتدل على المستقبلة (β_1) بيتا – الأدرينية من نتاج القلب، أو على الأقل يصونه عندما تزداد المقاومة الوعائية المحيطية. قد يضاف *الدوبوتامين* لكي يزيد نتاج القلب.

يفضّل بعض الأطباء السريرين استعمال الأدرينالين بدلاً من *النورأدرينالين* بالإضافة إلى الدوبوتامين، لأن له تأثيرات ألفا (α) وبيتا (β) التـــي تكون ملائمة في مجموع الصدمة الإنتانية، قد يفاقم نقص التروية الحشوية والحُماض اللاكتيكي.

هبوط ضغط الدم (التصلبـــي العصيدي) في الداء الوعائي المُسد Hypotension in (atherosclerotic) occlusive vascular disease يكون خطيراً، خاصة عند المرضى المعتمدين على الضغط لتوفير جريان الدم الضروري للأعضاء الحيوية الذين تكون أوعية الإمداد supplying vessels لديهم غير قادرة على التوسع. لا بدّ من المحافظة على ضغط شريانـــي متوسط كافٍ، وذلك بانتقاء عامل مؤثر على التقلص العضلي inotropic.

اختيار الدواء في الصدمة
CHOICE OF DRUG IN SHOCK

من خلال المعرفة الحالية، سوف يكون الدواء المفضل هو الذي ينبه عضل القلب ويعدل انتقائياً المقاومة المحيطة فيزيد من الجريان الدموي للأعضاء المحيطية.

- *الدوبوتامين* يستعمل عندما يكون التأثير في التقلص العضلي القلبـــي هو المتطلب الرئيسي.
- *الأدرينالين* يستعمل عندما يتطلب عامل أكثر فعالية في التقلص العضلي من الدوبوتامين، كما يحدث عندما ينقص الفعل الموسع للأوعية للدوبوتامين من متوسط الضغط الشريانـــي.
- *النورأدرينالين* يستعمل عندما يكون تضيق الأوعية الأولوية الأولى بالإضافة إلى التأثير في التقلص العضلي القلبـــي القليل كما في الصدمة الانتاجية.

رصد استعمال الدواء Monitoring drug use

إنّ الرصد المعاصر بطرق باضعة invasive وغير باضعة معقد ويُجرى في وحدات مخصصة ومجهزة لذلك. إنّ التعليق

الحالي هو مجرد نظرة عامة وسوف يتطلب الرصد على نحو طبيعي انتباهاً شديداً لسرعة القلب ونظمه، ولضغط الدم، ولتوازن السوائل، ولجريان البول، ولتبادل الغازات الرئوية وللضغط الوريدي المركزي. إذ يعدّ استعمال الأدوية في الصدمة ثانوياً للتقييم المضبوط للحالة القلبية الوعائية (خاصة الجريان المحيطي) والتدبير العلاجي الأساسي للحالات الأخرى كمعالجة العدوى infection وصيانة الحجم داخل الأوعية.

استرداد الحجم داخل الأوعية[7]

Restoration of intravascular volume

إنّ الإعاضة السريعة في الحالة الإسعافية أهمُّ من طبيعتها إذ إنّ المحاليل *البلورانية* crystalloid مثل المحلول الملحي المساوي للتوتر isotonic saline ومحلول هارتمان بلازما فعّالة فوراً ولكنها سرعان ما تغادر الدوران. (لاحظ أن الدوكستروز غير فعّال تماماً بسبب توزعه عبر حجيرات داخل الخلايا وخارجها). تبقى الجزيئات الكبيرة (الغروانيات colloids) في الدوران لمدة أطول. قد يستعمل كلا الصنفين (البلوراني والغرواني) معاً.

يبقى اختيار البلوراني أو الغرواني من أجل إنعاش السوائل مثاراً للجدل. لا توجد تجارب معشاة استباقية ذات قدرة كافية في كل من الإنتان أو الرضح لتكتشف الفرق الهام في معدل الوفيات. إنّ الألبومين albumin مرتفع الثمن نسبياً ولا يقدم ميزة عن الغراونيات التخليقية الأرخص مثل النشا الإيثيري etherified.

تتضمن المحاليل الغروانية المساوية التوتر ذات الجزيئات الكبيرة ما يلي: الدكستران dextrans (غلوكوز مكوثر glucose polymer)، والهلام (كولاجين محلمه) وهيدروكسي إيثيل النشا.

الدكستران Dextran 70 (الوزن الجزيئي 70.000) يمتلك تأثيراً استردادياً للبلازما يدوم 5 – 6 ساعات، ويستعمل الدكستران 40 لإنقاص لزوجة الدم ولتحسين جريان الدم المحيطي.

منتجات الهلام Gelatin products (Gelofusine, Haemaccel) تمتلك تأثيرات لاسترداد البلازما (من 2 – 3 ساعات في أفضل الحالات).

النشا الإيثيري Etherfied starch يمتلك تأثيرات مختلفة واسعة على حجم البلازما، وتمتلك المحاليل ذات الوزن الجزيئي العالي (450.000) تأثيراً استردادياً للحجم حتى 6 – 12 ساعة، بينما يدوم النشا ذو الوزن الجزيئي المتوسط 4 – 6 ساعات.

تتضمن *التأثيرات الضائرة* تفاعلات تأقانية anaply-lactoid، ويمكن أن يسبب الدكستران dextran وhetastarch اختلال الآليات الاستتبابية haemostatic.

نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

Chronic orthostatic hypotension

كثراً ما يحدث نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن مع ازدياد العمر، ومع الفشل الأولي المترقي للجهاز العصبي المستقل، وعلى نحو ثانوي مع الباركنسونية والسكري. يمكن محاكاة الملامح السريرية بنفاد depletion الملح. تفرّق كلا الحالتين بوضوح بقياس المستويات البلازمية للنورأدرينالين (بالاستلقاء والانتصاب) والرينين Renin. ترتفع هذه المستويات في حال نفاد الملح saline depletion ولكن تنجم معظم أسباب نقص ضغط الدم الخفيض عن فشل الجهاز العصبي المستقل.

لما كان ضغط الدم يمكن أن يعدّ كأحد نواتج "الحجم" volume وكمضيق الأوعية vasoconstriction فالمعالجة الأولية المنطقية لنقص ضغط الدم الانتصابي تكون بتوسيع حجم الدم باستعمال ستيرويد قشري كظري مثبت للصوديوم (فلودروكوتنينون[8]) أو ديزموبرسين desmopressin (الفصل 37) – إضافة إلى جورب دعم مطاطي elastic support stocking لإنقاص التجميعة الوريدية الدموية عند الانتصاب.

كثيراً ما يصعب إنتاج أفعال مضيقات الأوعية الداخلية

[7] Nolan J 2001 Fluid resuscitation for the trauma patient. Resuscitation 48: 57-69.

[8] قد لا تؤثر الجرعات الفعالة على حجم الدم، وقد تعمل بتحسيس المستقبلات الأدرينية الوعائية.

المنشأ ولاسيما التـي تنطلق انتقائياً عند الوقوف، لتحقيق سوائية ضغط الدم normotension بدون فرط ضغط الدم الاستلقائي. بسبب اختطار فرط ضغط الدم عند المريض الذي يكون بوضعية الاستلقاء فقد تلتمس زيادة معتدلة في ضغط الدم الانتصابـي فقط، والحمد لله فعادة ما يكفي الضغط الدموي الانقباضي ما بين 85 – 90 ميلي متر زئبقي للمحافظة على إرواء دماغي عند هؤلاء المرضى. لقد اختبرت بضعة أدوية بأسلوب مهنـي وربما يوصى بها بموثوقية. إن الكلونيدين Clonidine والبيندولول pindolol هما ناهضان جزئيان للمستقبلات α وβ على التوالي، ولذا فقد يكونان من الناهضات الأكثر فعالية في حال غياب الناهض الداخلي المنشأ، أي النورأدرينالين بالمقارنة مع الأشخاص الأسوياء. إن الميدودرين Midodrine، ناهض لمستقبلة ألفا الأدرينية، وهو الدواء الوحيد المضيق للأوعية المصادق عليه في المملكة المتحدة لمعالجة نقص ضغط الدم الانتصابـي. ويجب أن يعطى بجرعات 5 – 15 ميلي غرام ثلاثة مرات يومياً.

يحدث انخفاض ضغط الدم (الذي قد ينجم عن عود توزع الدم إلى الباحة الحشوية) الذي يميز هذه الحالة ولاسيّما بعد الإفطار (يكون حجم الدم منخفضاً في الصباح). قد تلطف جرعات كبيرة من الكافيين caffeine (كوبين كبيرين من القهوة) هذه الحالة، ولكن يلزم أخذها قبل الوجبة باكراً في وجبة الطعام. قد ينجم الفعل عن إحصار مستقبلات الأدينوزين الموسعة للأوعية الحشوية. يقي إعطاء مضاهئ السوماتوستاتين، octreotide، من نقص الدم بعد الأكل، ولكن يجب حقنه تحت الجلد مرتين يومياً مما يجعل الدواء غير مرشح للاستعمال عند هؤلاء من المرضى.

قد ينتج بعض التفاوت في التقارير المقدمة للمعالجة الدوائية عن الفروق في الوظيفة الأدرينية المعتمدة إما على التنكس المركزي، أو المحيطي، أو قبل العقد، أو خلف العقد، أو نتيجة التبدلات ذات العلاقة بالعمر age-related في المستقبلات الأدرينية في الأعضاء الانتهائية end-orgens. أما في التنكس المركزي المستقل، "الضمور المتعدد الأجهزة"، فلا يزال النورأدرينالين موجوداً في النهايات العصبية الودية المحيطية. وقد يكون الأمين ذو الفعل غير المباشر ناجحاً، عند هؤلاء المرضى، وجرت معايرة كمية من Bovril (شراب خلاصة اللحم الغنية بالتيرامين tyramine-rich meat extract drink) الذي تطلبته مريضة حتـى تستطيع الوقوف[9].

ولقد استعمل الإريثروبيوتين بنجاح (يزيد الهماتوكريت لزوجة الدم).

الملخص

- يستعمل الذراع الأدرينـي للجملة المستقلة النورأدرينالين (نور أبينفرين) كناقل عصبي.
- يعدّ الأدرينالين (أبينيفيرين) على خلاف النورأدرينالين، هرموناً دورانياً.
- يفعل هذان الكاتيكولامينان على المستقبلات الأدرينية نفسها: α_1 وα_2 التـي تحصر بالفينوكسي بنـزامين وليس بالبروبرانولول، وβ_1 وβ_2 التـي تحصر بالبروبرانولول وليس بالفينوكسي بنـزامين. إن النورأدرينالين أضعف عشرين مرة كناهض لمستقبلة β_2 من الأدرينالين.
- لقد جرى التمييز الأولي بين أصناف المستقبلات بتحديد القدرة على الاختلاف بين اثنين من الناهضات (أو المناهضات) لتحاكي تأثيرات الكاتيكولامينات أو تحصرها.
- غالباً ما ترتبط هذه الفروق باختلاف نمط المستقبلة على نسيجين مختلفين، فمثلاً تتنبه القلوصية القلبية بالمستقبلات β_1 وتتوسع القصبات بالمستقبلات β_2.
- يتوافق التمييز بين مستقبلات α_1 وα_2 مع توضعاتها الرئيسية في الأوعية الدموية (مسببة تضيق للأوعية) والعصبونات.
- يمكن أن تستخدم الكاتيكولامينات نفسها في المعالجة عندما تكون سرعة البدء والتعديل مرغوبة. تستعمل محاكيات انتقائية لكل من نميطات المستقبلات الأربعة الرئيسية للتوضعات الإفرادية، مثلاً: α1 من أجل مزيلات الاحتقان الأنفي، α_2 من أجل نقص ضغط الدم المجموعي، α1 من أجل فشل القلب أو الصدمة، β_2 من أجل التضيق القصبـي.
- يستعمل حصار كل من α وβ في فرط ضغط الدم؛ يستعمل حِصار بيتا الانتقائي في الذبحة وفشل القلب.

9 Karet F E et al 1994 Bovril and moclobemide: a novel therapeutic strategy for central autonomic failure. Lancet 344: 1263-1265

Evans T W, Smithies M 1999 ABC of intensive care. Organ dysfunction. British Medical Journal 318: 1606–1609

Ewan P W 1998 Anaphylaxis. British Medical Journal 316: 1442–1445

Insel P A 1996 Adrenergic receptors — evolving concepts and clinical implications. New England Journal of Medicine 334: 580–585.

Lynn W A 1999 Severe sepsis. In: Pusey C (ed) Horizons in medicine. Royal College of Physicians of London, London, p 55–68

Wheeler A P, Bernard G D 1999 Treating patients with severe sepsis. New England Journal of Medicine 340: 207–214

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Ahlquist R P 1948 A study of adrenotropic receptors. American Journal of Physiology 153: 586–600

Astiz M E, Rackow E C 1998 Septic shock. Lancet 351: 1501–1505

Bernard G D et al 2001 Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. New England Journal of Medicine 344: 699–709

Brown M J 1995 To β-block or better block? British Medical Journal 311: 701–702

Califf R M, Bengtson J R 1994 Cardiogenic shock. New England Journal of Medicine 330: 1724–1730

23

فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب

Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction

الملخص

يُعدّ فرط ضغط الدم ومرض القلب التاجي (CHD) هامين جداً، إذ يصيب فرط ضغط الدم حوالي 20% من إجمالي السكان في الولايات المتحدة الأمريكية ولاسيما الأشخاص فوق عمر الخمسين عاماً. أما مرض القلب التاجي فهو سبب الوفيات لدى 30% من الذكور و22% من الإناث في إنجلترا وويلز.

يتطلب التدبير العلاجي الانتباه إلى التفاصيل السريرية والفارماكولوجية. ستؤطر الطريقة التي تفعل بها الأدوية وستوصف الأدوية بحسب الصنف:

- فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية.
- الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة.

مُدرات البول.

موسعات الأوعية،

النترات العضوية، مُحصرات قنوات الكالسيوم، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مُحصرات مستقبلة الأنجيوتنسين.

الأدوية المُحصرة للمستقبلة الأدرينية، النهاية العصبية الودية المحيطية ألفا وبيتا.

الأدوية المُحصرة للعقد المستقلة.

الجهاز العصبي المركزي.

معالجة الذبحة الصدرية.

- المتلازمات التاجية الحادة واحتشاء عضل القلب.
- فرط ضغط الدم الشرياني.
- الوظيفة الجنسية والأدوية القلبية الوعائية.
- ورم القواتم Phaeochromocytoma.

فرط ضغط الدم: كيف تفعل الأدوية

Hypertension: how drugs act

ضع بالحسبان العلاقة التالية:

ضغط الدم = نتاج القلب × المقاومة المحيطية

لذا تقوم الأدوية بخفض ضغط الدم كما يلي عبر:

- توسع الأوعية *المقاومة* الشُريانية، إذ يمكن تحصيل التوسع من خلال تنبيه مباشر للخلايا العضلية الملساء الوعائية، بتنبيه إنتاج أكسيد النتريك (NO)، أو بإحصار مضيقات الأوعية الداخلية المنشأ، النورأدرينالين (النورأبينيفرين) والأنجيوتنسين.
- توسيع أوعية المواسعة *capacitance الوريدية*، تنقص العائد الوريدي للقلب (طليعة التحميل preload) مما يؤدي إلى نقص نتاج القلب، ولاسيما في الوضعية القائمة.
- إنقاص *قلوصية القلب وسرعة القلب*.
- نفاد صوديوم *الجسم*. وهنا ينقص حجم البلازما (على نحو عابر) وينقص الاستجابة الشُريانية للنورأدرينالين (نورأبينفرين).

تخفض الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم الحالية الضغط الدموي بتداخل ضئيل في التحكم الاستتبابي homeostatic control مثل تبدل الوضعة والتمرين.

الذبحة الصدرية: كيف تفعل الأدوية

Angina pectoris: how drugs act

يمكن أن ينظر إلى الذبحة على أنها مشكلة في الإمداد

supply والطلب demand. فإما أن تزيد الأدوية المستعملة في الذبحة الصدرية من إمداد الأكسيجين والمغذيات nutrients أو تنقص من طلبها أو تقوم بكل ذلك.

يمكن أن يزداد الإمداد بعمل القلب واحتياج عضل القلب للأكسيجين بوساطة:

- توسيع الشرايين التاجية.
- إبطاء القلب (الجريان التاجي، الذي يحدث استثنائياً في الانبساط، الذي يطول عندما تنخفض سرعة القلب.

قد ينقص الطلب بوساطة:

- إنقاص الحمولة التلوية afterload (مثل المقاومة المحيطية) حيث ينقص من عمل القلب في الإرواء النسيجي.
- إنقاص طليعة التحميل preload (مثل ضغط الامتلاء الوريدي) وفقاً لقانون ستارلنغ القلبـي، فينقص عمل التحميل workload ولذلك يختلف طلب الأكسيجين بالشد stretch الحاصل في ألياف العضلة القلبية.
- إبطاء القلب.

الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة
Drugs used in hypertension and angina

يستعمل في فرط ضغط الدم والذبحة مجموعتان من الأدوية تضم مُحصرات بيتا الأدرينية ومُحصرات قنوات الكالسيوم. تستعمل العديد من أدوية فرط ضغط الدم في معالجة فشل القلب أيضاً.

مُدرات البول Diuretics (راجع الفصل 26)

تفيد مُدرات البول ولاسيّما الثيازيدات كخافضات لضغط الدم. إذ تسبب فقداناً أولياً للصوديوم مع تقلص موازٍ في حجم الدم والسوائل خارج الخلية. قد يصل هذا التأثير حتـــى 10% من الصوديوم الإجمالي في الجسم ولكنه لا يدوم. وأما بعد عدة أشهر من المعالجة، فإن التأثير الرئيسي الخافض لضغط الدم يعكس نقص استجابة الأوعية المقاومة تجاه مضيقات الأوعية الداخلية المنشأ، ولاسيما النورأدرينالين وقد يكون التحسس هذا نتيجة نفاد depletion الصوديوم، وتعدُّ الثيازيدات عموماً أكثر فعالية من مُدرات البول العروية Loop Diuretics كعوامل خافضة لضغط الدم، وتوحي البيِّنة بأن الثيازيدات تمتلك فعلاً مستقلاً على قناة أيونية غير مُستَعْرَفة في أغشية الخلية العضلية الملساء الوعائية. ويتأخر تأثيرها الأعظمي على ضغط الدم لعدة أسابيع ويفضل إضافة أدوية أخرى بعد ذلك. لقد أدت التأثيرات الاستقلابية الضائرة للثيازيدات على بوتاسيوم المصل وشحوم الدم وعلى تحمل الغلوكوز واستقلاب حمض البول إلى اقتراح الاستبدال بأدوية أحدث لا تمتلك هذه التأثيرات. ولقد تبين الآن أن الجرعات العالية من الثيازيدات التـــي كانت قد استعملت في الماضي كانت غير ضرورية، وتبيّن أن الجرعات المنخفضة من البندروفلوزايد (بندروفلوميثازيد) 1.25 – 2.5 ميلي غرام/يوم أو أقل، أو (هيدروكلورثيازيد 12.5 – 25 ميلي غرام)، كلاهما فعالة وجيدة التحمّل. وتعد كذلك من العوامل الخافضة لضغط الدم الأرخص المتوافرة عالمياً وقد أثبتت العديد من التجارب بأنها فعالة جداً في الوقاية من المضاعفات الرئيسية لفرط ضغط الدم واحتشاء عضل القلب والسكتة. ان ميزة إنقاص الإفراغ الكلوي للكالسيوم المحرِّض بالثيازيدات قد يُنقِص، بالمعالجة المديدة، من حدوث كسور الورك Hip fractures عند المرضى المسنين وينفع النساء المصابات بتخلخل العظم التالي للإياس.

موسعات الأوعية Vasodilators

النترات العضوية ORGANIC NITRATES

أدخلت النترات العضوية (والنتريت nitrite) في المداواة في القرن التاسع عشر[1]. يطلق تحرر النتروجين في الخلية العضلية الملساء أكسيد النتريك (NO) الذي يُعد الموسع الوعائي الفيزيولوجي الرئيسي، وينتج على نحو طبيعي من قبل الخلايا البطانية. تنشط الموسعات *النتروجينية Nitrodilators* [(مصطلح جنيس للأدوية المطلقة أو المحاكية لفعل أكسيد النتريك (NO)]

1 Murrelly, W 1879 Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. Lancet 1:80 – 81 تم تخليق النتروغليسيرين فعلياً من قبل Sobrero في عام 1847 الذي أُصيب بصداع وخيم عند تطبيقه على اللسان.

الغوانيلات المحلقة guonylat cyclase الذوّابة في الخلايا العضلية الملساء الوعائية وتسبب زيادة تراكيز cGMP (آحادي الفسفات غوانوزين). ويؤلّف هذا بدوره المرسال الثاني الذي يبدل من تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية، وينقص من الكالسيوم المختزن ويحرض على الارتخاء. تكون النتيجة التوسع المعمم في الأوردة (أوعية الموسعة capacitance vessels) والتوسع الأقل مدى في الشرينات (أوعية المقاومة resistance vessels)، ويحدث بذلك انخفاض في ضغط الدم الذي يكون وضعياً postural في البداية، وتوسع في الشرايين التاجية الكبيرة. قد تأخذ steal بعض موسعات الأوعية الدم بعيداً عن الشرايين المصابة بالعصيدة، مع اضافتها لأكسيد النتريك NO الداخلي المنشأ. تترافق العصيدة Atheroma مع علّة في الوظيفة البطانية، ينتج عنها نقص اطلاق أكسيد النتريك NO وتعجيل تخريبه من قبل LDL المُؤكَسَدَة في العصيدة (راجع الفصل 25).

يسبب التوسيع الوريدي إنقاص العائد الوريدي venous return وانخفاض ضغط البطين الأيسر الامتلائي مع نقص حجم الضربة stroke volume، ولكن يكون نتاج القلب (بالدقيقة) ثابتاً بوساطة منعكس تسرع القلب المحرض بانخفاض ضغط الدم.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص النترات جيداً عبر الجلد والسطح المخاطي للفم أو جدار الأمعاء. تخضع النترات الممتصة من الأمعاء لاستقلاب واسع بالمرور الأولي في الكبد، لذا لوحظ بأن الطريق الهضمي يتطلب جرعات أكبر بكثير من تلك المطبقة تحت اللسان (وهذا يشرح لماذا ينتهي تأثير القرص تحت اللسان عندما يبلع). يتم الاستقلاب بنــزع النتروجين denitrated أولاً ثم تقترن مع حمض الغلورونيك glucuronic acid. يختلف العمر النصفي للنترات (انظر أدناه) ولكن يكون العمر النصفي لثلاثي نترات الغليسيريل (GIN) بين 1 – 4 دقيقة.

التحمل Tolerance. يأتـي ويذهب (ساعات) تحمل الصداع المميز لموسع الأوعية[2]. وأن التأكد من تجنب التركيز البلازمي للحالة المستقرة المستمرة يمنع حدوث التحمل. ويكون ذلك سهلاً بالاستعمال المتقطع لثلاثي نترات الغلسيرين، ولكن لابد بالنسبة للنترات التـي تمتلك عمراً نصفياً أطول أن توضع خطة للجرعة بحيث تسمح بتركيز بلازمي منخفض لمدة 4 – 8 ساعات، خلال الليل مثلاً، ويمكن على نحو بديل نزع اللطاخات بطريق الأدمة Transdermal لبضع ساعات اذا اشتبه بالتحمل.

الاستعمالات Uses كثيراً ما تستعمل النترات لتفريج الذبحة الصدرية وأحياناً في فشل البطين الأيسر. وإن نقص ضغط الدم المفرط سوف ينقص من الجريان التاجي بالإضافة لإحداثه إغماء Fainting ناتجاً عن نقص جريان الدم الدماغي، ولذا لابدَّ من اجتناب الجرعة المفرطة العارضة accidental overdosing. يجب أن يعرف المريض المصاب بالذبحة علامات الجرعة المفرطة أي الخفقان، والدوخة، وتغيم الرؤيا، والصداع، والبيغ الذي يتبعه الشحوب ويجب أن يعرف ماذا يفعل من أجل ذلك.

إن الاكتشاف بأنّ انسداد الشريان التاجي بالخثار Thrombosis يكون متقطعاً ويتطور تدريجياً على مدى ساعات ويتشارك مع تشنج وعائي vasospam في أجزاء أخرى من الشجرة التاجية قد جَعَلَ من استعمال ثنائي النترات (Isoket) بالتسريب الوريدي المستمر المعدَل حسب درجة الألم، منطقياً، وفعالاً، ومسكناً في الذبحة اللامستقرة.

يمكن أحياناً الحصول على التفريج العابر للألم الناتج عن تشنج العضلات الملساء الأخرى (مغص colic)، ولذا فإنّ تفريج الألم الصدري بوساطة النترات لا يثبت تشخيص الذبحة الصدرية. يمنع استعمال النترات في الذبحة الناجمة عن فقر الدم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يُعد الوهط الناتج عن انخفاض ضغط الدم الناتج عن الجرعة المفرطة التأثير الجانبـي الأشيع، إذ يجب أن يبقى المريض مستلقياً وساقاه مرفوعتان لأعلى من مستوى الرأس ليرمم العائد الوريدي للقلب.

---

[2] يتعرَض عمال التفجيرات إلى بيئة مُلوثة بالنترات يفقدونها أثناء عطلة نهاية الأسبوع ولقد اختار بعضهم المُداوَمة على مدخولها باستعمال أشرطة رأسية مُشَرَّبة بالنترات (امتصاص بطريق الأدمة) بدلاً من التعرض للصداع وعودة اكتساب التحمل على نحو متواتر سريع.

ربما ينجم صداع النترات والذي ربما يكون وخيماً عن شد stretching الأنسجة الحساسة للألم حول الشرايين السحائية مما ينتج عنه نبضان pulsation مرافق لتوسع الأوعية الموضعي. يجب تنصيف الجرعة اذا كان الصداع وخيماً تحدث الميتهيموغلوبينمية بالجرعة الثقيلة heavy dosage.

التآثر Interactions. كانت الملاحظة الهامة لاستعمال النترات (وموسعات أكسيد النتريك NO–dilators عموماً) ذات التأثير الواسم كموسعة للأوعية هي المشاهدة عند المرضى الذين يتناولون مثبط الفسفودياستراز (PDE) أي السيلدينافيل sildenafil (فياغرا Viagra). إذ يستهدف هذا العامل الشكل النظير isoform من الفسفودياستراز PDE (PDE-5) المعبَّر عنه في جدار الوعاء. لا تسبب مثبطات PDE الميثيل اكزانتية الأخرى مثل الثيوفيلين تأثيراً شبيهاً لأنها مثبطات ضعيفة للفسفودياستراز حتـــى بالجرعات الفعّالة في الربو. بينت التقارير عدداً من الوفيات في الفترة المحيطة بالجماع pericotal، عند المرضى الذين يتناولون سيلدينافيل، ولقد عزيت إلى الانخفاض الكبير في ضغط الدم الذي يحدث عند استعمال النترات، وهو ما يعد تهكماً ironic على عامل يستعمل كخط أولي في خلل الانتعاظ الوظيفي dysfunction erectile، والذي طور أصلاً كدواء لمعالجة الذبحة[3].

ثلاثي نترات الغليسيريل GLYERYL TRINITRATE

(انظر أعلاه أيضاً)

إنَ ثلاثي نترات الغليسيريل (1879) (ترينترين trintrin، نتروغليسيرين GTN) (عمره النصفي 3 دقائق) هو سائل زيتـــي غير قابل للاشتعال ينفجر بالارتجاج بقوة أكبر من البارود. ولقد قام الأطباء بمزجه مع مواد خاملة وصنعوه على شكل أقراص عديمة الضرر وثابتة إلى حد ما، ولكن الأقراص التـــي عمرها أكثر من ثمانية أسابيع، أو التـــي تعرضت للحرارة تفقد فعاليتها بالتبخير ويتخلص منها. يجب أن يتوقع المرضى أيضاً بأن القرص قد يسبب إحساساً حارقاً تحت اللسان لأنه يحتوي مضغوطة من GTN وإذا كان عمره التخزينـــي على الأقل ثلاث سنوات. يعدُ النتروغليسيريل الخيار الدوائي في معالجة نوبة الذبحة الصدرية.

يجب مضغ الأقراص حتـــى تذوب تحت اللسان أو توضع في التلم الشدقي، إذ يكون الامتصاص المعول عليه أسرع. يحتاج المرضى بعض الزمن حتـــى نضمن بأنهم قد فهموا طريقة أخذ الأقراص، وبأنّ شعورهم بامتلاء الرأس غير مؤذ، يبدأ فعلها خلال دقيقتين ويدوم حوالي 30 دقيقة، وتتوفر الجرعة في القرص المعياري بقوة 300 مكروغرام و500 أو 600 مكروغرام. قد يستعمل المرضى حتـــى 6 ميلي غرام يومياً إجمالاً ولكن المرضى الذين يتطلبون أكثر من 2 – 3 أقراص بالأسبوع يجب أن يتناولوا مستحضرات مديدة. يؤخذ النتروغليسيرين في بدء الألم وكذلك قبل أي جهد قد يورث الألم حيث يمتلك فعلاً مباشراً اتقائياً.

تتوافر أيضاً أقراص ذات اطلاق مستمر شدقية (suscard) 1 – 5 ملي غرام. يكون الامتصاص جيداً من السبيل المعدي المعوي ولكن هناك استقلاب شامل بالعبور الكبدي الأولي ولذا يفضل الطريق تحت اللسان أو الطريق الشدقي، ويكون البديل الضبوب الفموي القياسي الذي يرذ تحت اللسان (spray nitroliguanal).

للوقاية For prophylaxis، يمكن أن يعطى النتروغليسيرين GTN فموياً (شدقياً أو مضغاً، Sustac). أو المستحضر المستمر الإطلاق، أو عن طريق الجلد على شكل لطاخة أو مرهم. قد تكون هذه المستحضرات مفيدة عند ضحايا الذبحة الليلية[4].

بزل الوريد Venepuncture: قد يساعد المرهم على بزل الوريد الصعب، وقد تقي اللطاخة بطريق الأدمة المجاورة لمقر

---

[3] نوقش بأن الوفيات من السيلدينافيل تعكس على نحو كبير حقيقة استعماله عند المرضى ذوي الاختطار القلبـــي الوعائي الكبير. ولكن تُظهر المعطيات التالية للتسويق حقيقة أنّ الوفيات بعد أخذ السيلدينافيل من أجل فشل الانتعاظ كانت أكبر بخمسين مرّة من ألبروستاديل، عامل الخط الأول السابق. يكتب Mitka M 2000 Journal of the American Medical Association 283: 590.

[4] مفيدة، ولكنها ليست مأمونة دائماً. إنّ ازالة الرجفان الجذافي paddles مع لطخات النترات يجعل منهما توليفة combination انفجارية، لا تعدُ دائماً موضع اهتمام المريض بامتلاك لطاخة غير مُستَحوذة بقدر الإمكان (Canadian Medical Association Journal 1993 148: 790).

التسريب الوريدي من التسرب والالتهاب الوريدي وتطيل بقاء التسريب.

ثنائي نترات إيزوسوربيد Isosorbide dinitrate (Cedocard) عمره النصفي عشرين دقيقة ويستعمل للوقاية من الذبحة الصدرية ومن أجل الفشل القلبـي الإحتقانـي (أقراص تحت اللسان، أقراص للبلع). تتوافر مستحضرات للإعطاء الوريدي 500 مكروغرام/ميلي لتر (Isoket). تستعمل في فشل *البطين الأيسر والذبحة اللامستقرة*.

أحادي النترات ايزوسوربيد Isosorbide mononitrate (Elantan). عمره النصفي 4 ساعات، يستعمل للوقاية من الذبحة (أقراص للبلع). يكون الاستقلاب بالعبور الأولي الكبدي أقل من ثنائي النترات، ولذا يعول على التوافر البيولوجي أكثر.

رباعي نترات خماسي الايريثويتول Pentaerythritol tetranitrate (peritrate). عمره النصفي 8 ساعات وهو أقل نجاعة من مستقلبه رباعي نترات الأيريثريتول (عمره النصفي 11 ساعة).

مُحصرات قنوات الكالسيوم
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

يُكْتَنَف الكالسيوم في بدء تقلص الخلايا العضلية الملساء والخلايا القلبية وانتشار الدفعة القلبية cardiac impulse. لقد وصفت أفعاله على الخلايا القلبية الناظمة والنسج الموصلة في الفصل 24.

الخلايا العضلية الملساء الوعائية Vascular smooth muscle cells. يتطلب تقلص هذه الخلايا تدفق الكالسيوم لداخل الخلية عبر غشاء الخلية. يحدث ذلك عبر القنوات الأيونية ion channels التـي تكون نوعية جداً تجاه الكالسيوم وتدعى قنوات الكالسيوم البطيئة slow لتُميِّزَ عن القنوات السريعة fast التـي تسمح بدخول الصوديوم وخروجه.

يسمح تفعيل قنوات الكالسيوم من خلال جهد الفعل Action potential بدخول الكالسيوم إلى داخل الخلايا. يتبع ذلك أحداث متوالية ينتج عنها تفعيل البروتينات القلوصة، أي الأكتين والميوزين اللذين يقصران الليفة العضلية ويقلصان العضلة الملساء. ينطلق الكالسيوم خلال الارتخاء من الليفة العضلية، ولما كان لا يخزن في الخلية فهو يخرج ثانية عبر القناة. تثبط مُحصرات قنوات الكالسيوم (تدعى أيضاً دخول الكالسيوم) مرور الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم الغشائية المعتمد على الفولطاج من الصنف L (فتح مديد) في العضلة القلبية والنسج الموصلة والعضلات الملساء الوعائية وتنقص توافر الكالسيوم داخل الخلايا وتسبب ارتخاءً عضلياً[5].

ثمة ثلاثة أصناف متميزة بنيوياً من مُحصرات قنوات الكالسيوم وهي:

- ثنائي هيدروبيريدين dihydropridines (مستحضرات عديدة).
- فينيل أليكلامين phenylalkylamine (ولاسيّما الفيراباميل).
- بنـــزوثيازيبين benzothiazepine (ديلتيازيم).

يمكن شرح الفروق بين التأثيرات السريرية جزئياً، من خلال ارتباطها مع أجزاء متفرقة من قنوات الكالسيوم النمط L (L -type). تعدُ جميع أفراد هذه المجموعة موسعات وعائية ويمتلك بعضها فعلاً مؤثراً سلبياً على التقلص العضلي القلبـي وعلى الميقاتية عن طريق الخلايا الناظمة وتخمد النسيج الموصل.

تنجم المنفعة العلاجية لمُحصرات الكالسيوم في فرط ضغط الدم والذبحة على نحو رئيسي عن فعلها كموسعات وعائية. وقد أعطى فعل مُحصرات الكالسيوم لاثنائي هيدروبيريدين non-dihydropridine دوراً إضافياً كمضادة لاضطراب النظم القلبـي الصنف الرابع.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إنَ مُحصرات قنوات الكالسيوم ذات امتصاص جيد عموماً من السبيل المعدي المعوي، ويعتمد توافرها البيولوجي المجموعي systemic bioavailability على مدى الاستقلاب بالعبور الأولي في الأمعاء والكبد والذي يختلف بين الأدوية. تخضع جميعها للاستقلاب إلى منتجات أقل فاعلية بالدرجة الأولى

[5] وُصف العديد من قنوات الكالسيوم الانتقائية في أنسجة مختلفة، مثلاً N (موجودة في النسيج العصبـي) وT (عابرة، توجد في الدماغ والنسيج العصبونـي والقلبـي الوعائي)، تستهدف الأدوية التـي نوقشت هنا الانتقائية للقناة L لأهميتها القلبية الوعائية.

بالسيتوكروم P – 450CYP3A، الذي يشكل مصدراً للتآثر مع الأدوية الأخرى بالتحريض والتثبط الإنزيمي كما كان فعلها ينتهي بالاستقلاب، لذا فإن ضبط الجرعة dose adjustments عند المصابين بعلة في وظيفة الكلية يكون قليل الأهمية أو غير ضروري.

دواعي الاستعمال Indications for use

- *فرط ضغط الدم*: أملو ديبين، إيزراديبين، نيكارديبين، نيفيديبين، فيراباميل.
- *الذبحة*: أملوديبين، ديلتيازيم، نيكارديبين، فيراباميل.
- *اضطراب نظم القلب*: فيراباميل.
- *داء رينو*: نيفيديبين.
- *الوقاية* من الضرر العصبي الإقفاري التالي للنزف تحت العنكبوتية: نيموديبين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد يحدث الصداع والبيغ flushing والدوخة والخفقان ونقص ضغط الدم أثناء الساعات الأولى من الجرعة حيث يزداد التركيز البلازمي olIwm بعد جرعة أولية عالية أو متزايدة بسرعة. قد تتطور أيضاً وذمة oedema الكاحل. وقد ينجم ذلك عن ارتفاع الضغط داخل الشعيرات intracapillary نتيجة للتوسع الانتقائي المحدث بمُحصرات الكالسيوم في الشرينات قبل الشعيرات precapillary. ولذا فالوذمة ليست نتيجة احتباس الصوديوم. لا يمكن تفريجها بالمدر البولي ولكنها تختفي بعد الاستلقاء طول الليل. يمكن أن تخفف الوذمة نظرياً بمشاركة مُحصرات الكالسيوم مع موسع وعائي آخر والذي يكون أكثر فعالية (من مُحصرات الكالسيوم) في ارتخاء الوريدات خلف الشعيرات postcapillary، مثل النترات أو مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. قد يحدث بطء قلبي واضطراب نظم قلبي. تتضمن التأثيرات المعدية المعوية حدوث الإمساك والغثيان والقيء والخفقان والنوام lethargy.

ثمة بعض الاهتمام من أن مُحصرات قنوات الكالسيوم الأقصر فعلاً قد تؤثر على نحو ضائر في اختطار احتشاء عضل القلب والموت القلبي. تستند هذه البينة على دراسات الحالات والشواهد case control studies التي لا تستطيع الافلات من الإساءة لبعض المرضى، مثل تفاقم فرط ضغط الدم، أو الذبحة عند المرضى الذين يتناولون مُحصرات قنوات الكالسيوم. عُززت المأمونية والنجاعة لهذا الصنف بالموجودات الحديثة لزوج من المقارنات الاستباقية مع خافضات ضغط الدم الأخرى[6].

التآثر Interactions، التآثر الدوائي عديد جداً. تستقلب الأدوية في هذه المجموعة على نحو شامل عموماً، ولذا ثمة اختطار في تناقص تأثيرها عند مشاركتها مع المحرضات الإنزيمية، مثل الريفامبين Rifampin، ويزداد تأثيرها بمثبطات الإنزيم مثل السيمتدين Cimetidine. تنقص مُحصرات قنوات الكالسيوم بالمقابل التصفية البلازمية للعديد من الأدوية بآليات تتضمن تأجيل تعطيلها الاستقلابي. تكون النتيجة على سبيل المثال بأنَ الديلتيازيم والفيراباميل يسببان ازدياداً في التعرض للكربامازيبين، والكينيدين، والستاتينات، والسيكلوسبورين، والميتوبرولول، والثيوفيلين، ومثبطات البروتياز (HIV). يزيد الفيراباميل التركيز البلازمي للديجوكسين، وربما من خلال التدخل بإفراغه الصفراوي. قد تفاقم مُحصرات المسقبلة β بيتا الأدرينية الإحصار البطيني الأذيني والفشل القلبي. يزيد عصير الغريب فروت Grapefruit juice من التركيز البلازمي لثنائي هيدروبيريدين (عدا الأملوديبين) والفيراباميل.

مُحصرات الكالسيوم الفردية
Individual calcium blockers

نيفيديبين Nifedipine (العمر النصفي 2 ساعة) وهو النمط البدئي من ثنائي هيدروبيريدين dihydropyridine. يوسع بأسلوب انتقائي الشرايين وبدرجة أقل تأثيراً الأوردة، وهو ذو تأثيرٍ سلبي في التقلص القلبي inotropic، وتأثيرٍ سلبي في الميقاتية chronotropiic أقل من الفيراباميل. ثمة

---

[6] أثبتت تجارب NORDIL وINSIGHT – (Lancet 2000 356: 359 – 365, 366 – 372) بأنَ مُحصر قناة الكالسيوم (ديلتيازيم والنيفيديبين على التوالي) يمتلك نجاعة العلاجات القديمة نفسها (المُدرَات البولية و/أو مُحصرات بيتا) في فرط ضغط الدم ولا توجد بينة على ازدياد الموت المفاجئ.

مستحضرات من النيفيديبين تعطى بجرعة واحدة يومياً مع ذرى وأغوار peaks and trough تركيزية بلازمية صغرى، وقد تنتج التأثيرات الضائرة عن التموج السريع في التراكيز القليلة أيضاً. لقد استعملت طرق مختلفة لتطيل إيتاء الدواء drug delivery وتسهل التكافؤ البيولوجي بين هذه المستحضرات. يجب أن يحدد الذين يصفون الدواء الاسم التجاري الذي يصرف به الدواء. قد تتضمن التأثيرات الضائرة لمحصرات قنوات الكالسيوم القصيرة المفعول مخاطر تنشيط الجملة الودية في كل مرة تؤخذ فيها الجرعة. يتراوح مجال جرعة النيفيديبين ما بين 30 – 90 ميلي غرام يومياً. قد يحدث بالإضافة للتأثيرات الضائرة المذكورة أعلاه، حيث تحدث ضخامة اللثّة. قد يؤخذ النيفيديبين تحت اللسان عبر عضِّ المحفظة وعَصرِ محتوياتها تحت اللسان. ويبقى الامتصاص في الحقيقة كبيراً من المعدة بعد هذه المناورة. يجب أن لا يستعمل في فرط ضغط الدم الاسعافي لأنه قد يسبب تناقص الضغط الدموي غير المتوقع وأحياناً يسبب نقص التروية الدماغية كثيراً (راجع الفصل 23).

الأملوديبين Amlodipine له عمر نصفي (40 ساعة) يعد كافياً للحصول على نفس المنافع التـي لتركيبة النيفيديبين المديد دون أن يتطلب ذلك تركيبة خاصّة. إنَ ترابطه البطئ مع القنوات ‎–L‏ وطول مدة فعله يجعلانه غير ملائم لإنقاص ضغط الدم الإسعافي الذي يحتاج لإحكام الجرعة المتواترة. ومن ناحية أخرى فإنَ ترك جرعة فائتة missed أحياناً له عواقب قليلة. يختلف الأملوديبين Amlodipine عن جميع ثنائيات الهدروبريدين المدرجة في هذا الفصل بكونه مأمون safe الاستعمال عند المصابين بفشل القلب (دراسة PRAISE)[7].

الفيرابامبل Verapamil (عمره النصفي 4 ساعات) وهو موسع للأوعية مع بعض التأثير الموسع للأوردة ويمتلك أيضاً أفعالاً سلبية واسعة على التقلص القلبـي والميقاتية. يعطى للمصابين ثلاث مرات يومياً كقرص اعتيادي أو مرة واحدة يومياً كمستحضرات ذات إطلاق مستمر. يجب أن لا يعطى للمصابين ببطء قلبـي أو إحصار القلب من الدرجة الثانية والثالثة بسبب تأثيراته السلبية على الخلايا الموصلة والتقلصية العضلية القلبية، ويجب أن لا يعطى للمصابين بمتلازمة ولف باركنسون – وايت لتفريج الرفرفة الأذينية أو الرجفان، يزيد الأميودارون والديجوكسين الإحصار البطينـي الأذينـي. ويزيد الفيرابامبل تراكيز الكينيدين البلازمية لذا قد يسبب هذا التآثر نقص ضغط الدم الخطير.

ديلتيازيم Diltiazem (عمره النصفي 5 ساعات)، يعطى ثلاث مرات يومياً أو مرة أو مرتين باليوم، إذا وضع ضمن مستحضر مستمر الإطلاق. يسبب إخماداً عضلياً قلبياً أقل، ويتيح التوصيل البطينـي الأذينـي أكثر من الفيرابامبل، ولكن يجب أن لا يستعمل بوجود بطء قلبـي أو حصار قلبـي من الدرجة الثانية والثالثة، أو بوجود متلازمة العقده الجيبية المريضة.

إيزراديبين Isradipine (عمره النصفي 8 ساعات) يعطى مرة أو مرتين يومياً (يشبه النيفيديبين).

نيكارديبين Nicardipine (عمره النصفي 4 ساعات) يعطى ثلاث مرات يومياً.

النيموديبين Nimodipine يمتلك النيموديبين فعلاً موسعاً وعائياً دماغياً معتدلاً، قد ينجم نقص التروية الدماغية والنـــزف تحت العنكبوتية جزئياً من التشنج الوعائي. تشير البينة من تجربة سريرية باستعماله بعد النـــزف تحت العنكبوتية، إذ ينقص من احتشاء الدماغ (الوقوع والانتشار)[8] على الرغم من أنَ المنفعة صغيرة، وقد أدى غياب أي بدائل أكثر فعالية إلى الإعطاء الروتينـي للنيموديبين (60 ميلي غرام) كل أربع ساعات لجميع المرضى في الأيام الأولى التالية للنـــزف تحت الجافية. لم تذكر منفعة له في التجارب المشابهة التـــي تتبع أشكالاً أخرى من السكتة Stroke.

---

[7] PRAISE = Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation (see Packer M et al 1996 The effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure New England Journal of Medicine 335: 1107 – 1114)

[8] Packard J D et al 1989 British Medical Journal 289: 636.

تتضمّن الأدوية الأخرى الفيلوديبين *felodipine*، *lacidipine* *Lercanrdipine*، *Nisoldipine*،

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومُناهضَات مُستَقبِلة الأنجيوتنسين

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS AND ANGIOTENSIN (AT) II RECEPTOR ANTAGONISTS

الرينين Renin هو إنزيم ينتج من الكلية استجابة لعدد من العوامل التـــي تتضمن الفعالية الأدرينية (مستقبلة β_1) ونفاذ الصوديوم. يحوّل الرينين البروتين السكري الدورانـــي (مولد الأنجيوتنسين Angiotensinogen) إلى أنجيوتنسين 1 الخامل بيولوجياً الذي يتبدل بعد ذلك بتوسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE أوالكيناز 2) إلى الأنجيوتنسين 2 وهو المضيق الوعائي المرتفع الفعالية. يتوضع الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في السطح اللُمعي للخلايا البطانية الشعيرية، خاصة في الرئتين، وتوجد أيضاً جمل الرينين - انجيوتنسين في العديد من الأعضاء، مثل الدماغ والقلب، إذ تكون العلاقة غير محدودة.

يفعل الانجيوتنسين II على نوعين من المستقبلات المقترنة بالبروتين G- إذ يحسب نميط أنجيوتنسين AT_1 لجميع الأفعال الكلاسيكية للأنجيوتنسين. تتضمن تنبيه إنتاج الألدوستيرون (الهرمون الحابس للصوديوم) من قشر الكظر إضافة لفعلها المضيق للأوعية. وقد تبين بأن الأنجيوتنسين 2 قد يمتلك تأثيراً هاماً على ضغط الدم. بالإضافة إلى تنبيهه نمو الخلايا العضلية الملساء الوعائية والقلبية مما يسهم بذلك في التضخيم المترقي لفرط ضغط الدم حالما تبتدئ هذه العملية. يقترن نميط مستقبلة الأنجيوتنسين AT_2 مع تثبيط نمو أو تكاثر العضلات، ولكن يبدو أن أهميته صغيرة في الجهاز القلبـــي الوعائي عند البالغين. إنَ التعرف على أن نميط مستقبلة AT_1 هو هدف هام من أجل الأدوية المناهضة للأنجيوتنسين II قد أدى إلى تسميات بديلة مشوشة لهذه الأدوية: وهي إما مُحصرات مستقبلة AT_1، أو مناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين II (AIIRA).

يعدُ البراديكينين (موسع الأوعية الداخلي المنشأ الموجود في جدر الأوعية الدموية) ركيزة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، ويسهم تأييد البراديكينين في الفعل الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE عند المرضى المنخفضي الرينين المسبب لفرط ضغط الدم. قد ينبه البراديكينين أو الكينين أو أحد الركائز العصبية neurokinine للـــ ACE (مثل المادة P) السعال (أدناه). تختلف مُحصرات AT_1 عن مثبطات ACE بأنها لا تمتلك تأثيراً على البراديكينين ولا تسبب السعال. تكون مُحصرات AT_1 التـــي تحصر المستقبلة تماماً ذات فعالية أكبر قليلاً من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في الوقاية من الأنجيوتنسين II المضيق للأوعية. تعدُ مثبطات ACE أكثر فعالية في كبت إنتاج الألدوستيرون عند المرضى ذوي الرينين الطبيعي أو المنخفض.

الاستعمالات Uses

فرط ضغط الدم Hypertension. ينتج التأثير الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE ومُحصرات مستقبلة AT_1 على نحوٍ أولي من التوسع الوعائي (إنقاص المقاومة المحيطية) مع تبدل قليل في نتاج القلب أو في سرعته، قد يزداد جريان الدم الكلوي (مرغوب)، وقد يسهم انخفاض إنتاج الألدوستيرون في الفعل الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE. يبطء كلا الصنفين تقدم اعتلال كبيبات الكلى. ومع ذلك فإن المنفعة المديدة من هذه الأدوية في فرط ضغط الدم التـــي تزيد عن كونها تنقص ضغط الدم فقط تبقى مثيرة للجدل.

تنفع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومُحصرات مستقبلة AT_1 في فرط ضغط الدم عندما يكون ضغط الدم المرتفع ناتجاً عن ازدياد إنتاج الرينين renin (مثل فرط ضغط الدم الوعائي الكلوي). أو المتزامن مع استعمال دواء آخر (مدرٍ للبول أو مُحصرٍ للكالسيوم)، إذ يجعل ضغط الدم مُعْتَمِداً على الرينين. قد يكون الانخفاض في ضغط الدم سريعاً خاصة باستعمال مثبطات ACE القصيرة الفعل، ولذا يجب استعمال جرعات أولية منخفضة عند المرضى المعرضين لهذا الاختطار: أي المصابين باختلال الوظيفة الكلوية، أو عندما يشتبه بوجود مرض دماغي وعائي. قد ينصح هؤلاء المرضى بحذف أي معالجة مرافقة مُدرِة للبول لبضعة أيام مثل الجرعة الأولى إذ يزداد التأثير الخافض لفرط ضغط الدم على نحو

مترقٍ على مدى أسابيع من الإعطاء المستمر (كما في خافضات ضغط الدم الأخرى) وقد تُزاد الجرعة مرة كل أسبوعين.

الفشل القلبـــي Cardiac failure (راجع الفصل 24). تمتلك مثبطات ACE فائدة كموسعة للأوعية وكمُدِرة موفرة للبول (ولكن ليست بديلة عن المدر البولي) في جميع درجات فشل القلب، وربما ينتج إنقاصها للوفيات في هذه الحالة لكونها موسعة للأوعية فقط، مما لا يفعِّل الجهاز الودي على نحو انعكاسي. كما جعلت مثبطات ACE علاجاً حاسماً في الفشل القلبـــي أكثر من فرط ضغط الدم. لم تعد مُحصرات AT_1 تدخل في معالجة فشل القلب. وقد يكون ذلك مسألة زمن، لأن توطيد أدوية جديدة من أجل فشل القلب يقابل بمشكلة إظهار نجاعتها مقابل الخلفية الموجودة للمعالجة بمثبط ACE، إذ إنّ شاهد الغُفل Placebo control لن يعود مقبولاً أخلاقياً ethically.

اعتلال الكلية السكري Diabetic nephropathy. غالباً ما يترافق السكري نمط 1 (المعتمد على الأنسولين) وفرط ضغط الدم عند المصابين باعتلال كلية صريح، ويكون ضبط ضغط الدم العدوانـــي aggressive أساسياً لابطاء الانحدار العنيد في الوظيفة الكلوية الذي يتبع ذلك. تمتلك مثبطات ACE تأثيراً مُحصناً كلوياً نوعياً renoprotective، وقد يكون ذلك بسبب دور الأنجيوتنسين في سوق driving فرط الترشيح الكبيبـــي المستبطن عند هؤلاء المرضى[9]. تعدُّ هذه الأدوية الآن خطاً علاجياً أولياً لدى السكريين من النمط 1 مع فرط ضغط الدم، مع أن معظم المرضى سوف يحتاجون لعامل ثان أو ثالث للوصول إلى ضغوط الدم الجديدة المستهدفة، ثمة بينة أيضاً بأن مثبطات ACE تمتلك تأثيراً موفراً للبيلة البروتينية عند السكريين من النمط 1 والذين يكون ضغط دمهم طبيعياً، ولكن من غير الواضح ما إذا كان هذا التأثير يمتد إلى ما بعد التأثير الخافض لضغط الدم[10]. ثمة مُعطيات أفضل من أجل السكريين المصابين بفرط ضغط الدم مع اعتلال كلية تدعم استعمال مُحصرات مستقبل AT_1 أكثر من استعمال مثبطات ACE بسبب تأثيرها المحصن للكلية المستقل عن التأثير الخافض لضغط الدم.

احتشاء عضل القلب Myocardial infarction (MI)

قد يفشل البطين الأيسر فشلاً حاداً بعد الإصابة باحتشاء عضل القلب نتيجة فقد النسيج الوظيفي، أو نتيجة العملية المديدة لإعادة التشكل remodeling الناجمة عن ضخامة جدار البطين المتندب وترققه. يؤدي الأنجيوتنسين 2 دوراً رئيسياً في هاتين العمليتين وإن إعطاء مثبط ACE بعد احتشاء عضل القلب الواسع ينقص من وقوع الفشل القلبـــي. يشاهد هذا التأثير عند المرضى الذين لا يوجد لديهم علامات فشل قلبـــي واضح، ولكنهم يمتلكون بطيناً أيسر ذا كسر قذفي ejection fractions منخفضاً خلال طور النقاهة (3 – 10 أيام) التالية للاحتشاء. تلقى مثل هؤلاء المرضى الكابتوبريل captopril في تجربة SAVE[11] فتناقص لديهم فشل القلب المترقي بنسبة 37% بالمتابعة حتـــى 60 شهراً مقارنة مع الغفل. تضاف منافع تثبيط ACE بعد احتشاء عضل القلب إلى المنافع الممنوحة من أدوية انحلال الخثرة أي الأسبرين ومُحصرات β.

تحذيرات Cautions. ثمّة بعض العوائق التـــي تنطبق على استعمال ACE:

- *فشل القلب*: قد ينجم نقص الضغط الوخيم عند المرضى الذين يأخذون مُدرات بولية أو المصابين بنقص حجم الدم، أو نقص الصوديوم، أو المسنين أو الذين لديهم علة impairment كلوية أو ضغط دم انقباضي أقل من 100% ميلي لتر زئبق. قد تعطى جرعة اختبار 6.25 ميلي غرام من الكابتوبريل فموياً لأن تأثيرها يدوم 4 – 6 ساعات فقط. إذا

---

9 For review, see: Cooper M E 1998 Pathogenesis prevention and treatment of diabetic nephropathy. Lancet 352: 213 – .219

10 The EUCLID study group 1997 The EUCLID study Randomised, placebo – controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoatensive patients with insulin- dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbiminuria. Lancet 349: .1787 – 1792

11 Swedberg K P et al 1992 New England Journal of .Medicine 327: 669 – 667

تم تحملها قد يفضل البدء بمثبط ACE المديد بجرعة منخفضة.

- *تضيق الشريان الكلوي* (الثنائي الجانب أو الوحيد الجانب أو عند الاشتباه بوجود تصلب عصيدي متعمم): فقد يسبب مثبط ACE فشلاً كلوياً ويكون استعمالها ممنوعاً.
- *التضيق الأبهري*: قد يسبب مثبط ACE نقص ضغط الدم المفاجئ الوخيم وبالاعتماد على الوخامة Severity، يمنع استعمال مثبط ACE على نحو نسبـــي أو مطلق.
- يمثل *الحمل* مانعاً للاستعمال (انظر أدناه).
- ربما تحدث الوذمة الوعائية (انظر أدناه).

التأثيرات الضائرة Adverse effects

تسبب مثبطات ACE سعالاً جافاً مستديماً عند حوالي 10 – 15% من المرضى. قلّما يحدث الشرى والوذمة الوعائية (<1 عند كل 100 مريض) وعادة ما تحدث بالأسابيع الأولى من المعالجة. تختلف الوذمة الوعائية من تورم خفيف في اللسان إلى إنسداد رغامي مهدد للحياة، إذ يجب أن يعطى الأدرينالين حقناً تحت الجلد قد يكون أساس هذا التفاعل فارماكولوجياً بدلاً من كونه أرجياً، وينتج عن نقص انهيار البراديكينين.

قد ينجم اختلال وظيفة الكلية عن نقص ضغط الامتلاء الكبيبـــي، أو نقص ضغط الدم المجموعي، أو التهاب كبيبات الكلى، لذا يجب أن يفحص كرياتيين creatinine البلازما قبل المعالجة وفي أثنائها. قد يتطور نقص صوديوم الدم، ولاسيَّما عند إعطاء مدرٍ للبول أيضاً. يكون فرط بوتاسيوم الدم هاماً سريرياً (راجع تأثير الألدوستيرون) ومحصوراً عند المصابين بعلة بالوظيفة الكلوية. تكون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين سامة للجنين Fetotoxic في الأثلوث الثانـــي من الحمل، إذ تسبب نقص إرواء الكلية ونقص ضغط الدم وقلة السائل السلوي وموت الجنين. ويحدث أيضاً قلة عَدلات neutropenia واعتلال dyserasias دموي. ذكرت تقارير أخرى تفاعلات تتضمّن الأطفاح rashes واضطراب المذاق (خلل الذوق) والألم العضلي الهيكلي والبيلة البروتينية، وإصابة كبدية والتهاب بنكرياس.

يمنع استعمال مُحصرات مستقبل AT_1 في الحمل، ولكن يجب اجتنابها في المضاعفات الأخرى ولاسيما السعال، والوذمة الوعائية، وهي الأدوية الوحيدة الخافضة لضغط الدم التـــي لا تسبب تأثيراً جانبياً نموذجياً Typical side effect.

التآثر Interactions. قد ينجم فرط بوتاسيوم الدم عند استعمال المُدرات البولية الموفرة للبوتاسيوم potassium – sparing. تنقص التصفية الكلوية لليثيوم مما قد يتبع ذلك تراكيز بلازمية سمية لليثيوم. قد يحدث نقص ضغط الدم الوخيم مع المُدرات البولية، ومع الكلوربرومازين والفينوثيازينات الأخرى.

الأدوية الفردية Individual drugs

الكابتوبريل Captopril (Capoten) يمتلك عمراً نصفياً يعادل 2 ساعة ويستقلب جزئياً ويفرغ جزئياً دون تبدل، تكون تأثيراته الضائرة أكثر شيوعاً في حال اختلال وظيفة الكلية؛ يعطى 2 – 3 مرات يومياً. الكابتوبريل هو الأقصر فعلاً بين مثبطات ACE، وهو دواء فعال بحد ذاته ولا يتطلب نزع أسترته بعد الامتصاص.

الإينالابريل Enalapril (Innovace) هو طليعة دوائية (عمرها النصفي 35 ساعة) يتحول إلى إينالابريلات Enalapralat الفعالة (عمرها النصفي 10 ساعات). يجب إعطاؤها مرتين يومياً حتـــى تضبط الضغط الدموي على نحو فعال حتـــى 24 ساعة.

الأدوية الأخرى Other members تتضمن الأدوية الأخرى: *cilazapril*، *fosinopril*، *imidapril*، *lisinopril*، *moexipril*، *perindopril*، *quinapril*، *ramipril*، *Tandolapril*. يمتلك الليزينوبريل من بين هذه الأدوية عمراً نصفياً هامشياً أطول من الإينالابريل، وهذا يبرر شعبية استعماله لمرة واحدة يومياً كمثبط للإنزيم المُحوِّل للأنْجيُوتَنْسين. تمتلك بعض المثبطات الأخرى المديدة التأثير مثل كينابريل quinapril وRamipril درجة أعلى أيضاً من الارتباط مع الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE في النسيج الوعائي. ثمة خلاف في الأهمية السريرية لهذه الفروق ولقد أظهرت دراسة Hope (دراسة التقييم الوقائي للنتائج القلبية)

على 9297 مريضاً بأن الراميبريل Ramipril ينقص 20 – 30% من معدل الوفيات ومن احتشاء عضل القلب والسكتة في مجال واسع من المرضى ذوي الاختطار العالي الذين لم يعلم بأن لديهم الكسر القذفي منخفض أو أنهم غير مصابين بالفشل القلبـــي[12]. يراعي المؤلفون بأن النتائج قد تفسر كلها بإنقاص ضغط الدم.

اللوسارتان Losartan كان أول مناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين AT_1 المرخص من المملكة المتحدة. وهو مُحصر تنافسي مع مُستَقلَب فعال غير تنافسي. يمتلك الدواء عمراً نصفياً قصيراً (2 ساعة) ولكن مُستَقلَبه يمتلك عمراً نصفياً أطول (10 ساعة) حيث يسمح بإعطائه جرعة واحدة يومياً. تتضمن مناهضات مستقبل AT_1 الأخرى المستعملة سريرياً ما يلي: candesartan، *eprosartan*، *irbesartan*، *telmrsartan* *valsartan*. يظهر بأن هذه الأدوية أكثر فعالية من اللوسارتان التـــي تستعمل عموماً بتوليفة مع الهيدروكلورثيازيد. كانت هذه المشاركة بدراسة مَعْلَم landmark study أكثر فعالية بحوالي 25% من الأتينولول Atenolol مع الهيدروكلورثيازيد. في الوقاية من السكتة[13] Stroke.

يعدُّ هذا الصنف من الأدوية جيدة التحمل جداً؛ كانت شواكلُ profiles تأثيراتها الجانبية في التجارب السريرية غير متميزة وحتـــى أفضل من الغفل. وعلى خلاف مثبطات ACE فهي لا تسبب السعال، وذات قيمة بديلة عند حوالي 10 – 15% من المرضى الذين لا يستطيعون الاستمرار بمثبطات ACE. لذا تستعمل مناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين AT_1 لمعالجة فرط ضغط الدم ولكن دورها في الفشل القلبـــي أو بعد احتشاء عضل القلب (كما هو دور مثبطات ACE) ما زال قيد التطوير.

[12] Yysuf S, Sleight P, Pogue J et al 2000 Effects of an angiotensin – converting – enzyme inhibitor, ramiprilm on cardiovascular events in high – risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. New .England Journal of Medicine 342: 145 – 53

[13] ahlof B et al 2002 Cardiovascular morbidityb and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension studt (LIFE): a randomised trial against .atenolol. Lancet 359: 995 – 1010

تطبق التحذيرات الموجودة في قائمة استعمال مثبطات ACE أيضاً من أجل مُحصرات مستقبلة الأنجيوتنسين AT_1.

موسعات الأوعية الأخرى Other vasodilators

يعدُّ العديد من الأدوية القديمة موسعات وعائية قوية. ولكن يمنع استعمالها الروتينـــي في فرط ضغط الدم بسبب تأثيراتها الضائرة. لا يزال المينوكسيديل Minoxidil والنتروبروسيد Nitroprasside يمتلكان بعض دواعي الاستعمال.

المينوكسيديل Minoxidil هو موسع وعائي انتقائي *للشرينات* أكثر من الأوردة، يشبه الديازوكسيد والهيدرالازين. يفعل من خلال مُستَقلَبه الكبريتـــي Sulphate كفاتح لقناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يعدُّ المينوكسيديل ذا فعالية عالية في فرط ضغط الدم الوخيم. ولكنه يسبب ازدياداً في نتاج القلب. يسبب تسرع القلب واحتباس السوائل وفرط الأشعار hypertrichosis. يكون نمو الأشعار معمماً مما يسبب مُشكلة تجميلية cosmotic عند النساء، وقد اُستُغِلَ كمحلول موضعي لمعالجة الصلع baldness عند الرجال.

نتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside يمتلك فعالية عالية كخافض لضغط الدم عندما يعطى وريدياً. غالباً ما يكون تأثيره فورياً immediate ويدوم 1 – 5 دقيقة. لذا يجب أن يعطى بتسريب مضبوط بدقة. يوسع كلا من *الشرينات والأوردة*، مما قد يسبب وهطاً collapse عند نهوض المريض كما في غايات التنظيف (Toilet purposes)، توجد معارضة تفريغ ودية مع تسرع القلب وتسرع المقاومة Tachyphylaxis تجاه الدواء. ينتهي فعل النتروبروسيد بالاستقلاب ضمن الكريات الحمراء. ينتج عن نقل الإلكترون النوعي من حديد الهيموغلوبين إلى النتروبروسيد تشكل *الميتهيموغلوبين methemoglobin* وجذر النتروبروسيد غير المستقر. يطلق هذا الفصم Break down جذور السيانيد Cyanide القادرة على تثبيط أكسيداز السيتوكروم (وبالتالي التنفس الخلوي). لحسن الحظ، فإن معظم السيانيد المتبقي يكون مرتبطاً مع الكريات الحمراء ولكن ينتشر جزء صغير إلى البلازما ويتحول إلى *الثيوسيانات* Thiocynate. لذا تكون مراقبة التراكيز البلازمية

للثيوسيانات أثناء تسريب النتروبروسيد المطول (أيام) واسمة مفيدة للتسمم الحموعي الوشيك بالسيانيد. قد يكون التسمم واضحاً بصورة حماض ocidosis استقلابـــي مترقٍ، أو يتظاهر بهذيان أو أعراض ذهانية. يعتقد بأن الأشخاص المصابين بالتسمم تنبعث منهم رائحة اللوز المر المميز لسيانيد الهيدروجين. يجب أن لا يسرّب النتروبروسيد بدون المراعاة الدقيقة لتوصيات المنتج والاحتياطات. قد يكون من المأمون خارج الوحدات الاختصاصية اختيار دواء مألوف أكثر.

يستعمل النتروبروسيد في فرط ضغط الدم الإسعافي وفشل القلب الحرون refractory ولضبط نقص سكر الدم في الجراحة. قد يُسرَّب[14] 0.3 – 1.0 مكروغرام/كيلو غرام/دقيقة وربما يضبط ضغط الدم بحوالي 0.5 – 6.0 مكرو غرام/كيلو غرام/دقيقة. تعدُ المراقبة الصارمة لضغط الدم إلزامية. عادة ما تستكمل بمراقبة مباشرة لضغط الدم الشريانـــي، قد يبدل معدل التسريب كل 5 – 10/دقيقة.

ديازوكسيد Diazoxide هو مركب كيميائي ثيازيدي ولكن لا يمتلك تأثيراً كبيراً مدراً للبول، يسبب كما في موسعات الأوعية الشريانية الأخرى الفعولة احتباساً للماء والملح. ينقص المقاومة الوعائية المحيطية من خلال تفعيل قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP (مثل nicorandil وminoxidil) مع تأثير قليل على الأوردة. عمره النصفي حوالي 36 ساعة.

استعمل الديازوكسيد على نحو رئيسي في معالجة فرط ضغط الدم الوخيم. يحدث التأثير الأعظمي بعد بُلعة bolus وريدية (I.v.bolus) خلال 5 دقائق وتدوم حتـــى 4 ساعات على الأقل. وقد عرف الآن أن أخطار نقص ضغط الدم المفرط يرجح على المنفعة وقلّما يستعمل الديازوكسيد إسعافياً.

يسبب الديازوكسيد فرط سكر الدم لأنه ينبه قناة البوتاسيوم في الخلايا الجزيرية البنكرياسية التـــي تحصر بالسلفونيل يوريا. يجعل هذا التأثير الديازوكسيد غير ملائم للاستعمال المزمن في فرط ضغط الدم، ولكنه يفيد في معالجة الورم الجزيري insulinoma. يسبب الإعطاء الفموي المديد المشكلة نفسها من نمو الأشعار المشاهدة بالمينوكسيديل (راجع الخاصّة فيما بعد).

الهيدرالازين Hydralazine يستعمل الهيدالازين الآن في فرط ضغط الدم لمدة طويلة، ولكن قد يمتلك دوراً كموسع وعائي (إضافة للنترات) في فشل القلب. ينقص المقاومة المحيطية عن طريق الإرخاء المباشر للشرينات، مع تأثير مهمل على الأوردة. تشترك عموماً جميع موسعات الأوعية الشريانية الفعولة بفعلها الخافض لضغط الدم مع معاوضة مستقبلة الضغط بتوسط تفريغ ودي مما يسبب تسرعاً قلبياً وزديادة في نتاج القلب. وثمة إطلاق للرينين مع احتباس ثانوي للملح والماء الذي يناهض التأثير الخافض لضغط الدم (وهذا ما يدعى بالتحمل مع الاستعمال المديد). لذا عندما يستعمل الهيدالازين يُشرك مع مُحصر بيتا ومدر بولي. عمره النصفي 1 ساعة.

قد يعطى الهيدالازين 5 – 20 ميلي غرام وريدياً على مدى 20 دقيقة في معظم حالات فرط ضغط الدم الإسعافية (ما عدا أم الدم المسلخة)، وسوف يشاهد التأثير الاعظمي خلال – 20 10 دقيقة، ويمكن أن يكرر حسب الحاجة وينقل المريض للمعالجة الفسوية خلال يوم أو يومين.

قد يسبب الاستعمال المطول للهيدالازين بجرعة تفوق 50 ميلي غرام/يومياً متلازمة شبيهة بالذئبة، ويشاهد ذلك عند المرضى ذوي النمط الظاهري للأستلة البطيئة.

ثمة ثلاثة موسعات وعائية أخرى لها دور خارج فرط ضغط الدم وهي:

نيكورانديل Nicorandil هو موسع وعائي فعال، يمتلك تأثيرين. إذ يعمل مثل النترات nitrate من خلال تفعيل cGMP (انظر أعلاه) ولكنه يفتح أيضاً *قناة البوتاسيوم* المعتمدة على ATP، فيسمح بتدفق البوتاسيوم وحدوث فرط استقطاب الغشاء الذي ينقص دخول أيون الكالسيوم ويحرض على الارتخاء العضلي. يستطب استعماله في *الذبحة* angina، حيث يمتلك نجاعة شبيهة بمُحصرات بيتا، والنترات ومُحصرات

[14] يسبب الضوء تفكك النتروغليسيرين في محلوله solution، لذا يجب أن تُحضر المحاليل طازجة وتُحصن مباشرة بغطاء مُعتم مثل رقاقة معدنية. يبدو المحلول الطارج بلون بنـــي باهت faint brown colour، إذا كان اللون بنـــي بشدة فيجب رميُ الدواء.

قنوات الكالسيوم. يعطى فموياً وهو بديل عن النترات عندما يحدث التحمل تجاه النترات أو بديل عن الأصناف الأخرى عندما يمنع استعمالها في الربو أو فشل القلب. تتشابه التأثيرات الضائرة للنيكوراندبل مع النترات إذ يسبب صداعاً (35%) عند المرضى. يعدُ الدواء المضاد للذبحة الوحيد الذي أوضحت تجربة واحدة فقط منفعته حول النتيجة[15] السابقة الذكر.

البابافيرين Papaverine هو أحد القلوانيات الموجودة في الأفيون، ولكن ليس له علاقة بنيوية مع المورفين. يثبط الفسفودياستراز وأما فعله الرئيسي فهو ارخاء العضلات الملساء في أنحاء الجسم، ولاسيّما في الجهاز الوعائي. يحقن أحياناً في الباحة area موضعياً عندما يكون التوسع الوعائي مرغوباً، ولاسيّما داخل الشرايين والأوردة وحولها للتفريج عن التشنج خلال الجراحة الوعائية حيث يبدأ بتسريبه وريدياً.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندين E_1. يكون فعالاً في خلل الانتعاظ الوظيفي النفسي المنشأ والاعتلال العصبـي القضيبـي وذلك بحقنه مباشرة داخل الجسم (راجع الفصل 26). ويستعمل وريدياً ليصون maintain سالكية القناة الشريانية عند الوليد المصاب بمرض قلبـي خلقي.

موسعات الأوعية في فشل القلب (راجع الفصل 24)
Vasodilators in heart failure

موسعات الأوعية في امراض الأوعية المحيطية
Vasodilators in peripheral vascular disease

الغاية هي إحداث توسع شُرينـي محيطي دون التزامن مع هبوط هام في ضغط الدم، وسوف ينتج عن ذلك زيادة جريان الدم للأطراف. تكون الأدوية على نحو طبيعي أنفع عند المرضى الذين ينقص لديهم جريان الدم نتيجة تشنج الأوعية (ظاهرة رينو) من المصابين بنقص جريان الدم الناتج عن تبدلات انسدادية عضوية الذي قد يجعل التوسع كاستجابة للأدوية مستحيلاً (تصلب شريانـي، عرج متقطع، داء بورغر).

تزيد الموسعات المحيطية مثل *نافيتدروفوريل naftidurfuryl* (Praxilene) و*نبتوكسيفيلين* (*pentoxifylline*) (trental) *oxpentifylline* جريان الدم الجلدي أكثر من العضلات وقد استعملت بنجاح في معالجة قرحات الساق الوريدية (الدوالي والرضحية).

العرج المتقطع Intermitten claudication يتوجب على المرضى إيقاف التدخين والمحافظة على المشي مثل القيام باجراء التمارين المتاحة بحسب قدرتهم. يجب معالجة عوامل الاختطار الأخرى بشدة خاصة فرط شحميات الدم، ويجب أن يعطى المرضى الأسبرين Aspirine 75 – 150 ميلي غرام يومياً كعامل مضاد للصفيحات. ينتهي معظم المصابين بالعرج المتقطع إلى المرض الإقفاري أو المرض الدماغي الوعائي، ولذا يجب أن يكون الغرض الرئيسي من المعالجة هو الوقاية من هذه النتائج. ينبغي تجريب *نافتيدورفوريل* أو *البنتوكسيفيلين* ولكن يجب أن تسحب اذا لم تنفع في بضعة أسابيع. يمتلك *النافتيدروفوريل Naftidrofuryl* عدة أفعال. ويصنف كمعزّاز استقلابـي إذ يفعِّل إنزيم نازعة الهيدروجين سكسينات succinate dehydrogenase، فيُزيد إمداد ATP وينقص مستويات اللاكتات في العضلات. يحصر أيضاً مستقبلات $5HT_2$ ويثبط تضيق الأوعية المحرض بالسيروتونين ويثبط تكدس الصفيحات. ويعتقد بأن البنتوكسيفيلين يحسن إمداد الاكسيجين للنسيج الإقفاري فيحسن من قابلية تغير شكل الكرية الحمراء وينقص من لزوجة الدم، وينتج ذلك جزئياً عن إنقاص فيبرنيوجين البلازما. لا يمتلك هذان الدواءان فعلاً موسعاً وعائياً مباشراً بينما يستعمل الدواء الثالث أي اينوزيترل نيكوتينات inositol nicotinate في العرج المتقطع. تعدُّ البينة على المنفعة المفضلة أقوى بالدوائين الأولين إذ قدم تحليل ميتا للمعطيات بعض النجاعة المبينة (ازدياد مسافة المشي). تعمل معظم موسعات الأوعية انتقائياً على الأوعية الدموية السليمة مسببة سرقة الدم steal من الأوعية المصابة بالعصيدة.

يحدث *المعص الليلي night cramps* في هذا المرض،

[15] دراسة تأثير النيكوراندبل في الذبحة (IONA)، كانت تجربة مزدوجة التعمية، ومُعشاة، ذات شاهد-غُفل أجريت في المملكة المتحدة حيث أعطي المُصابون بالذبحة المُستقرة stable angina ذوو الاختطار العالي الغفل أو النيكوراندبل 10 – 20 ميلي غرام. بمتابعة المرضى لمدة 1.6 سنة وسطياً، عانـى المرضى المعالجون بالغُفل على نحو هام من المتلازمة التاجية coronary syndrome أو الوفاة (15.5% مقابل 13.1%, p = 0.01).

ويمتلك *الكينيدين* سمعة مثيرة للجدل في الوقاية منها. أظهرت نتائج تحليل ميتا meta-analysis لستة تجارب مزدوجة التعمية حول المعص الليلي (ليس من الضروري ترابطه مع مرض وعائي محيطي) بأن العدد، وليس وخامة النوب وحدهما، قد نقص بالجرعة ذات التوقيت الليلي[16] night – time dose. قد لا تشاهد المنفعة حتـــى بعد مضي عدة أسابيع (راجع التيكلوبيدين).

ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon قد يساعد النيفيدين في معالجة هذه الظاهرة وكذلك الريزيربين reserpine (مُحصر لمستقبلة ألفا الأدرينية بجرعاته المنخفضة) ويستحق بالحقيقة محاولة التطبيق الموضعي لثلاثي نترات الغليسيريل كموسع وعائي في الحالات المقاومة. يبدو أن الإينالابريل Enalapril ناجع قليلاً (مثبط ACE) في الحالات الوخيمة خاصة عند المصابين بالتقرح، قد تتحسن الأعراض مع الموسع الوعائي الداخلي المنشأ بروستاسيكلين protacycline (ايبوبروستينول Epoprostenol) بالتسريب المتقطع على مدى عدة ساعات.

تفاقم مُحصرات المستقبلة β الأدرينية مرض الأوعية المحيطية وظاهرة رينو بإنقاصها الإرواء الدورانـــي الذي يكون منقوصاً مسبقاً. ولا يساعد الانتقال إلى مُحصرات β_1 الانتقائية لأن التأثيرات الضائرة تنتج عن نقص نتاج القلب بدلاً من تضيق الأوعية المحرض لمستقبلة ألفا دون مقابلة.

الأدوية المُحصرة للمُسْتَقْبِلَة الأدرينية

Adrenoceptor blocking drugs

تتنافس الأدوية المُحصرة للمستقبلة الأدرينية في احتلال المستقبلة الأدرينية مع الأدرينالين (أبينفرين epinephrine) والنورأدرينالين (النورإيبينفرين) (والأمينات الأخرى المحاكية للودي) سواء انطلقت من الجسم أم حقنت به؛ يُناهَض الأدرينالين والنورأدرينالين الدورانيين بسهولة أكبر مما هو في تأثيرات تنبيه العصب أدرينالي الفعل.

ثمة صنفان رئيسيان من المستقبلات الأدرينية ألفا وبيتا راجع (الجدول 1.22) من أجل تفاصيل تأثيرات المستقبلة.

الأدوية المُحصرة للمستقبلة ألفا الأدرينية

α-Adrenoceptor blocking drugs

ثمة نُميطان رئيسيان من مستقبلة ألفا، محددان بالأُلفة النسبية للأدوية التـــي تشغلهما:

- مستقبلات α_1 الكلاسيكية في العضو المستفعل (خلف المشبك)، تتواسط تضيق الأوعية.
- مستقبلات α_2 الموجودة في بعض الأنسجة المستفعلة (خلف المشبك) وفي النهاية العصبية (قبل المشبك). تتواسط المستقبلات قبل المشبك (*مستقبلات ذاتية Autore-ceptorss*) إنقاص إطلاق الناقل الكيميائي (نورأدرينالين)، أي، تقدم ضبطاً بالارتجاع السلبـــي negative feedback لإطلاق الناقل. وهي موجودة أيضاً في الجهاز العصبـــي المركزي.

كان الجيل الأول من مُحصرات المستقبلة ألفا غير انتقائية nonselective، يحصر كلاً من المستقبلات α_1 وα_2. وعندما ينهض الأشخاص الذين يتناولون هذا الدواء من وضعية الاستلقاء إلى الوضعية المنتصبة أو يقومون بالتمرين يتفعل الجهاز الودي فيزيولوجياً (عن طريق مستقبلات الضغط baroreceptors). إن تأثير α_1 المضيق للأوعية (يصون ضغط الدم) يُحصَر بالدواء وأن فشل هذه الاستجابة يجعل الجهاز الوُدي مفعلاً أكثر ويحرر الناقل العصبـــي أكثر وأكثر. هذه الزيادة في الناقل transmitter ستنخفض على نحو طبيعي بالارتجاع السلبـــي عن طريق مستقبلات α_2 الذاتية؛ لكن هذا سيُحصر أيضاً.

لا تُحصر مستقبلات β الأدرينية ويكون هناك إطلاق زائد للناقل في النهايات الأدرينية التـــي تفعل عليها، مسببةً تسرعاً قلبياً قد يكون غير سار لذلك لا تُستعمل مُحصرات المستقبلة ألفا وحدها في فرط ضغط الدم.

إن مُحصر المستقبلة α_1 الأدرينـــي الذي يوفِر spare مستقبلة α_2 يكون أنفع في فرط ضغط الدم لأنه يحافظ على

[16] Man – Son – Hing M,Wells G1995 Meta–analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal cramps in elderly people British Medical Journal 310: 13 – 17.

تثبيط الارتجاع السلبـي لإطلاق النورأدرينالين. (أقل إحداثاً لتسرع القلب ونقص الضغط الدموي الوضعي وفي التمرين)، ويعد البرازوسين prazosin مثالاً على الدواء.

راجع استعماله في ضخامة البروستاتة.

استعمالات الأدوية المحصرة للمستقبلة الأدرينية
• فرط ضغط الدم: – الأساسي: – دوكسازوسين، – لابيتولول. • ورم القواتم : فينوكسي بنـزامين، فينتولامين. • مرض الأوعية المحيطية. ضخامة البروستاتة الحميدة (ترخي المحفظة العضلية الملساء التـي تسهم في احتباس البول).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتناقض المنفعة العلاجية في البروستاتة مع التأثير الضائر لسلس التبوُّل عند النساء. تتضمّن التأثيرات الضائرة الأخرى لإحصار المستقبلة α الأدرينية، نقص ضغط الدم الوضعي، والحشو الأنفي nasal *stuffiness*، والصلبة العينية الحمراء red sclerae، ويحدث عند الذكور فشل الدفق. وقد ذكرت التأثيرات الخاصة بكل دواء لاحقاً.

ملاحظات حول الأدوية الفردية

Notes on individual drugs

برازوسين Prazosin. يحصر البرازوسين مستقبلات α_1 خلف المشبكية، ولكن لا يحصر المستقبلات α_2 الذاتية قبل المشبكية. يمتلك تأثيراً ضائراً من الجرعة الأولى فقد تسبب الجرعة الأولى، خلال ساعتين (نادراً بعد الجرعة الثانية) نقصاً كافياً في الضغط الشريانـي ليسبب فقدان الوعي لذا يجب أن تكون الجرعة الأولى صغيرة (0.5 ميلي غرام) وتعطى قبل الذهاب للسرير. يعنـي ذلك ترك هذا الدواء بسبب تأثيره الجانبـي وقصر مدة فعله (عمره النصفي 3 ساعات) واستعمال أدوية جديدة مديدة الفعل.

دوكسازوسين Doxazosin استُعمل الدوكسازوسين (عمره النصفي 8 ساعات) كأول مُحصر ملائم للمستقبلة ألفا الأدرينية التـي توصف مرة واحدة يومياً. يكون تأثير الجرعة الأولى أيضاً أقل وضوحاً، ومع ذلك لا يزال ينصح المرضى بالبدء بجرعة أخفض من تلك المستعملة في الصيانة. فهي ملائمة على سبيل المثال للوصف 1 ميلي غرام يومياً، تزاد بعد أسبوع إلى أسبوعين دون تكرار قياس ضغط الدم في هذه المرحلة. يمكن البدء بمستحضرات بطيئة الإطلاق Cardura XL كجرعة صائنة 4 ميلي غرام يومياً.

تتضمن مُحصرات ألفا الأخرى الفوزوسين alfuzosin، والتيرازوسين Terazosin.

إندورامين Indoramin هو أقدم مُحصر لألفا -1، يفيد قليلاً كخافض لضغط الدم، ولكنه لا يزال يستعمل من أجل أعراض البروستات[17]. يؤخذ 2 – 3 مرات يومياً.

فينتولامين phentolamine هو مُحصر لمستقبلة ألفا الأدرينية غير انتقائي، يعطى وريدياً لتأثيره المختصر في نوب فرط ضغط الدم الأدرينـي، كما في القواتم pheochromo-cytoma أو التآثر المحاكي للودي لمثبط أكسيداز أحادي الأمين (MAOI). يمتلك بالإضافة لحصره المستقبلة ألفا أفعالاً كموسع وعائي مباشر ويؤثر في التقلص القلبـي أيضاً. تكون الجرعة في نوب فرط ضغط الدم 2 – 5 ميلي غرام وريدياً، تكرر عند الضرورة (دقائق إلى ساعات). يفضل استعماله كاختبار تشخيصي في ورم القواتم، فقط عندما تكون القياسات الكيميائية الحيوية غير عملية ولكن لا يعول عليه كثيراً.

فينوكسي بنـزامين phenoxybenzamine هو دواء مُحصر للمستقبلة ألفا غير انتقائي متعذر العكس، قد تدوم تأثيراته لمدة يومين أو أطول، لذا يجب أن تزداد جرعته اليومية ببطء. ويستحيل معاكسة التأثيرات الدورانية بافراز النورأدرينالين (نورأيبينفرين)، أو الأدوية المحاكية للودي لأن التأثيرات تكون منيعة مما يجعله مفضلاً كمُحصر للمستقبلة

[17] قد يكون تفعيل المنعكس الوُدي، بقدر نقص ضغط الدم نفسه، الذي يسبب المشكلات. بذل العديد من أطباء القلب cardiologists جهدهم لمكافحة الذبحة angina عند المرضى المسنين المكروبين sabotaged عندما زار المريض طبيب الجهاز البولي بسبب الأعراض البولية البروستاتية، عولج بأحد محصرات ألفا –1 وهي إحدى الأدوية الحديثة الأكثر قدرة.

ألفا في معالجة ورم القوائم.

ولا بد كإجراء حكيم من ملاحظة تأثيرات اختبار الجرعة الوحيدة عن قرب قبل البدء بالإعطاء المنتظم.

قد تحدث عسرة الهضم والغثيان بالمعالجة الفموية التي تفضل أن تعطى مع الطعام.

ثيموكسامين Thymoxamine (moxisylyte) وهو مُحصر غير انتقائي يستعمل في ظاهرة رينو كاستطباب وحيد.

لابيتالول labetalol has both يمتلك اللابيتالول أفعالاً مُحصرة لمستقبلات ألفا وبيتا وينجم ذلك عن المُصَاوغات Isomers المختلفة (راجع مُحصر مستقبلة B). كما يعدُّ مستحضره القابل للحقن قيماً في معالجة فرط ضغط الدم الإسعافي.

قلوانيات الأرغوت Ergot alkaloids هي قلوانيات طبيعية ذات فعالية مُحصرة للمستقبلة ألفا الأدرينية وهي أيضاً ذات قدرة ناهضة agonist للمستقبلة ألفا الأدرينية فهي مثلاً ناهضة جزئية تحجب الفعل الأخير الموسع للأوعية الذي يميز الأدوية المُحصرة للمستقبلة ألفا الأدرينية.

الكلوربرومازين Chlorpromazine يمتلك العديد من الأفعال إذ يُحصر المستقبلة ألفا الأدرينية بدرجة ضئيلة، ولكنها تكفي لخفض ضغط الدم ويفيد سريرياً لمعالجة الجرعة المفرطة من الأمفيتامين.

الأدوية المُحصرة للمستقبلة β الأدرينية
β - ADRENOCEPTOR BLOCKING DRUGS

الأفعال Actions

تحصر هذه الأدوية انتقائياً تأثيرات المستقبلة β الأدرينية للنورأدرينالين (نورأيبينفرين) والأدرينالين (أيبينفرين). قد تكون مناهضات صِرفة أو قد تمتلك بعض النشاط الناهض agonist الإضافي (عندما توصف *كناهضات جزئية*).

سرعة القلب الداخلية المنشأ: يعجل النشاط الودي القلب (عبر المستقبلة β_1 الأدرينية) ويبطيء النشاط اللاودي القلب (عبر المستقبلات M_2 المسكارينية). اذا تم إحصار الودي واللاودي الذين يسوقان drive القلب بأسلوب متواقت بمُحصر المستقبلة β الأدرينية مع الأتروبين، فسوف يضرب القلب تحت تأثير سرعة القلب الداخلية المنشأ. تكون سرعة القلب الداخلية المنشأ عادة حوالي 100/دقيقة، بمقابل السرعة المعتادة 80 دقيقة، إذ تكون في الحالة الطبيعية سيادة مبهمية لا ودية تنقص مع العمر.

تعتمد *التأثيرات* المحصرة للمستقبلات الأدرينية بيتا على مقدار التوتر الودي الموجود، إن *التأثير* الرئيسي القلبي الذي ينجم عن انخفاض السَّوْق الودي sympathetic drive هو كما يلي:

- تلقائية مُختزلَة (سرعة القلب).
- قلوصة قلبية مُختزلَة (معدل ارتفاع الضغط في البطين).
- إفراز رينين مُختزل من الجهاز المجاور للكبيبات في قشر الكلية.

يسبب تناقص سرعة القلب تراجعاً في نتاج القلب وانخفاضاً في الاستهلاك القلبي للأُكسيجين. تعدُّ النتائج أوضح بالاستجابة للتمرين بالمقارنة مع الراحة. تميل المقاومة الوعائية المحيطية للارتفاع بالإعطاء الحاد لمُحصر مستقبلة β الأدرينية النقي (مع النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ أو بدونه). قد يكون ذلك استجابة انعكاسية لإنقاص نتاج القلب، ولكن أيضاً لأن التأثيرات المُحصرة لمستقبلة ألفا الأدرينية (المضيقة للأوعية) لم تعد تقابل جزئياً partially opposed بتأثيرات المستقبلة β_2 الأدرينية (الموسعة)، مما ينتج عنه تناقص الجريان المحيطي. تعود المقاومة المحيطية بالاستعمال المزمن للمستويات قبل العلاجية أو أدنى قليلاً، وتختلف بحسب وجود النشاط *المحاكي للودي الداخلي المنشأ* ISA أو غيابه. ولكن يبقى جريان الدم المحيطي ناقصاً. قد تنتج برودة الأطراف التي كثيراً ما تحدث بالمعالجة المزمنة عن نقصان نتاج القلب ونقصان جريان الدم المحيطي بدلاً من حصر المستقبلات (β_2) الموسعة المحيطية.

قد *ينقص جريان الدم الكبدي* بحوالي 30% الذي يطيل بدوره من العمر النصفي $t_{1/2}$ للأعضاء الذوّابة بالشحم التي يعتمد استقلابها على الجريان الدموي (مثل تلك المواد التي تستقلب على نحو شامل بالاستقلاب بالعبور الأولي وتعتمد فعلياً على سرعة إيتاء الدم للكبد)، والتي تتضمن

البروبرانولول ذاته، والليغنوكايين lignocaine (الليدوكايين lidocaine) الذي يعوّل عليه بالاستعمال المتزامن من أجل اضطراب النظم القلبـــي.

التأثيرات Effects

يبدأ الضغط بالانخفاض خلال ساعات من بدء المعالجة بمُحصر بيتا، وتبقى الآلية غير محددة، وقد يعكس اتساق الاستجابة الخافضة *لضغط الدم* في الأنماط المختلفة من فرط ضغط الدم إسهام آليات مختلفة. تكون مُحصرات بيتا أكثر فعالية عند المرضى الذين يستجيبون أيضاً لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، تحصر مُحصرات بيتا إفراز الرينين الذي ربَما يكون السبب الرئيسي لإنقاص ضغط الدم. قد يزيد مُحصر بيتا من إفراز الببتيد المدر للصوديوم كمساهم إضافي بحوالي 2 – 3 أضعاف. تحدث معظم التأثيرات على ضغط الدم بسرعة (ساعات، أيام) ولكن غالباً ما يحدث تناقص أكثر اعتدالاً على مدى عدة أسابيع.

تكون الميزة الهامة لمُحصر بيتا في فرط ضغط الدم بأن الإجهادات الفيزيولوجية مثل *التمرين، والوضعة القائمة upright posture وحرارة البيئة العالية* لاتترافق مع نقص ضغط الدم بينما يحدث ذلك بالعوامل التـــي تتداخل مع الآليات الاستتبابية homeostatic بتوسط المستقبلة ألفا الأدرينية. يبقي حصر بيتا الآليات المضيقة لمستقبلة ألفا التلاؤمية الضرورية سالمة.

يبدو من الرؤية الأولى أن *التأثيرات القلبية* قد تكون من المساوئ بدلاً من أن تكون من الميزات، وتتناقص بالفعل القدرة العظمى على التمرين. ولكن يمتلك القلب مدخراً وظيفياً كبيراً عكوساً، ومما يميز استعمالها الخصائص المرغوبة في: الذبحة وفشل القلب غير المُحرض. لقد أصبحت مُحصرات بيتا ممارسة روتينية وطيدة في فشل القلب الخفيف إلى المتوسط. ولكن يحدث فشل القلب الناتج عن الدواء عند المرضى مع تناقص خطير في المَدّخَر القلبـــي.

راجع الفصل 24 من أجل التأثير على تركيز بوتاسيوم البلازما.

انتقائية مستقبلة بيتا الأدرينية

β - adrenoceptor selectivity

تمتلك بعض مُحصرات بيتا β ألفة عالية تجاه مستقبلات β_1 القلبية أكثر من مستقبلات β_2 القلبية والمحيطية (راجع الجدول 1.23). إنَ النسبة الكمية من الدواء المطلوبة لحَصر النميطين Subtypes من المستقبلة تعبر عن *انتقائية Selectivity* الدواء (راجع الملاحظة في (الجدول 1.22) بخصوص شروط استعمال β_1 الانتقائية *والانتقائية القلبية*). وأمّا السؤال فهو هل تشكل هذه الفروق الانتقائية وغير الانتقائية لمُحصرات بيتا ميزات سريرية. تعدُ مُحصرات β_1 أقل من الناحية النظرية في التسبب بالتضيق القصبـــي ولكن تتوافر في الممارسة بعض مُحصرات β_1 ذات الانتقائية الكافية الموصى باستعمالها بسلام في الربو. قد يستثنـــى الميزوبرولول misoprolol والنيبفولول nebivolol التـــي يمكن استعمالها بجرعات منخفضة عند المصابين بالربو الخفيف والذين تكون دواعي استعمال مُحصر β لديهم قوية. وقد لا نجد معطيات مقبولة ومأمونة لدعم هذا الاستعمال. ويكون الاستعمال العملي التطبيقي الرئيسي لمُحصرات β_1 الانتقائية هو عند السكريين إذ تتواسط مستقبلات β_2 أعراض نقص سكر الدم وتعاكس تنظيم الاستجابات الاستقلابية التـــي تعكس نقص سكر الدم.

تمتلك بعض مُحصرات β (مناهضات) فعلاً ناهضاً agonist أيضاً أو نشاطاً ودياً داخلي المنشأ ISA أي توجد *ناهضات جزئية partial agonists*. تسبب هذه العوامل انخفاضاً في سرعة القلب في أثناء الراحة أقل من تلك التـــي تحدث بالمناهضات النقية ولذا قد تكون أقل فعالية في الذبحة الصدرية الوخيمة التـــي يكون فيها لإنقاص سرعة القلب أهمية خاصة. ثمة انخفاض أيضاً في نتاج القلب، وقد يعانـــي بعض المرضى من برودة أطراف مزعجة. قد يسوء العرج المتقطع بحصر β سواء أكانت ذات تأثير ناهض جزئي أم لم تكن. قد يُورث كلا الصنفين من الدواء فشلاً قلبياً ولا يوجد فرق هام يمكن أن يتوقع إذ يمتلك المصابون بالفشل القلبـــي مسبقاً سوقاً ودياً عالياً (لاحظ أنه يمكن استعمال محصر β لمعالجة فشل القلب).

الجدول 1.23: الأدوية المُحصرة لمستقبلة β الأدرينية: الخصائص في الجرعات العلاجية.			
	الدواء	تأثير ناهض جزئي (تأثير محاكي للودي داخلي المنشأ)	تأثير مثبت للغشاء (تأثير شبيه بالكينيدين)
القسم الأول: حصار غير انتقائي ($\beta_2 + \beta_1$)			
المجموعة I:	أوكسي برينولول oxyprenolol	+	+
المجموعة II:	بروبرانولول propranolol	–	+
المجموعة III:	بندولول pindolol	+	–
المجموعة IV:	سوتالول sotalol	–	–
	تيمولول timolol		
	نادولول nadolol		
القسم الثاني: حصار[2] انتقائي لبيتا –1 (القلبية)[1]			
المجموعة I:	أسيبوتولول Acebutolol	+	
المجموعة III:	ايزمولول Esmolol	+	
المجموعة IV:	أتينولول Atenolol	–	–
	بيزوبرولول pisoprolol		
	ميتوبرولول Metoprolol		
	نيبفولول Nebivolol		
	بيتاكسولول Betaxolol		
	سيليبرولول[3] Celiprolol		
القسم الثالث: حصار ألفا 1+ حصار B غيرانتقائي			
المجموعة II:	كارفيدولول carvedilol	–	+
المجموعة IV:	لابيتالول[3] labetalol	–	–

[1] راجع (الجدول 1.22) المتعلق باستعمال مصطلح الانتقائية القلبية. لاحظ: أنَ العوامل الهجينة hybrid agents تمتلك إحصاراً للمستقبلة بيتا بالإضافة إلى تطوير توسع الأوعية ليس له علاقة مع المستقبلة الأدرينية، فمثلاً يطلق النيبفولول Nebivolol أكسيد النتريك.

[2] تعدُ الأدوية الانتقائية لبيتا –$_1$ (النيبفولول Nebivolol) ذات فعالية أكثر بحوالي 300 مرة تجاه مستقبلات بيتا–$_1$ مقارنة مع مستقبلات بيتا –$_2$. تعني الانتقائية بالحقيقة بأنه يتطلب أكثر من 300 مرة من محصر مستقبلة بيتا–$_1$ لتحصيل حصار مستقبل بيتا–$_2$ نفسه. لذا عندما تزداد الجرعة (تركيزها عند المستقبلات) فإن المنفعة من الانتقائية تفقد تدريجياً.

[3] يمتلك السيليبرولول Celiprolol واللابيتالول labetalol نشاطاً جزئياً كناهضين انتقائيين لبيتا –$_2$.

لا يرجح أن يؤدي *السحب المفاجئ* إلى تأثير ارتدادي إذا كان مُحصر β يمتلك فعلاً ناهضاً جزئياً، إذ قد نجد تنظيماً أعلى Up-regulation أقل للمستقبلات، كما يحدث بالاستعمال المطول لمُحصر المستقبلة.

تمتلك بعض مُحصرات بيتا *تأثيراً مثبتاً للغشاء* (تأثير شبيه بالكينيدين أو بالمخدر الموضعي). وتعدُ هذه الخاصة غير هامة سريرياً، ويستثنى من ذلك العوامل التي تمتلك فعلاً مخدراً للعين (غير مرغوب) إذا طبقت موضعياً من أجل الزرق glaucoma (يستعمل التيمولول على العين ولا يمتلك هذا الفعل)، أو اذا أعطيت بجرعة مفرطة.

يطول *ارتخاء نفضة الكاحل* ankle jerk بحصار مستقبلة β_2 الأدرينية التي قد تكون مضللة عند الاعتماد على هذا المنعكس في التشخيص والتدبير العلاجي لقصور الدرقية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

إن التركيز البلازمي لمُحصر المستقبلة β الأدرينية له علاقة

معقدة مع تأثيره لعدة أسباب. إذ عادة ما تطبق *حرائك المرتبة الأولى* First – order Kinetics لإزالة الدواء من البلازما، ولكن انحطاط إحصار المستقبلة يكون من *المرتبة صفر* Zero – order. إنّ التطبيق العملي هامّ إذ ينخفض التركيز البلازمي 50% خلال 4 ساعات من إعطاء البروبرانولول 20 ميلي غرام وريدياً، ولكن إحصار المستقبلة (الذي يقاس بتسرع القلب المحرض بالتمرين) ينخفض 35% فقط، إن العلاقة بين تركيز الدواء الأم parent drug في البلازما وتأثيره غامض إذا كانت المستقلبات الفعّالة دوائياً موجودة أيضاً، وكذلك فإن بعض مُحصرات بيتا الذوّابة بالشحم خاصة التيمولول Timolol، قد لا يعكس عمرها النصفي البلازمي مدة حصار β إذ يبقى الدواء مرتبطاً مع النسج بالقرب من المستقبلة ويكون التركيز البلازمي مهملاً.

يمكن إعطاء معظم مُحصرات المستقبلة بيتا الأدرينية فموياً مرة واحدة يومياً إما بمستحضرات اعتيادية أو بمستحضرات ذات تحرر مستمر sustained released لأن العمر النصفي للتأثير الديناميكي الدوائي يزيد عن العمر النصفي الإطراحي للمادة الأم في الدم.

العوامل الذوّابة بالشحم Lipid – soluble كثيراً ما تُستَقلَب (هيدروكسيلات، متقارنة) إلى مواد ذوّابة بالماء إذ يمكن أن تطرح من الكلية. يخضع التركيز البلازمي للأدوية إلى استقلاب كبدي كبير بالمرور الأولي الذي يختلف كثيراً بين الأشخاص (حتـــى 20 ضعف) لأن العملية ذاتها تعتمد على عاملين متغايرين كثيراً وهما: سرعة الامتصاص وجريان الدم الكبدي، ويشكل الأخير عاملاً محدود السرعة.

تعبر العوامل الذوّابة بالشحم أغشية الخلية بسهولة ولذا فهي تمتلك حجم توزع ظاهري كبير، وهي تدخل بسهولة إلى الجهاز العصبـــي المركزي، فمثلاً يصل البروبرانولول Propranalol إلى تراكيز في الدماغ أكثر بعشرين مرة من الأتينولول Atenolol الذوّاب بالماء.

العوامل الذوّابة بالماء Water – soluble تُظهِر تراكيز بلازمية منبثة أكثر لأنها تخضع بدرجة أقل للاستقلاب الكبدي وتفرغ دون تبدل من الكلية، لذا تطول أعمارها النصفية في فشل الكلية، فمثلاً يزداد العمر النصفي للأتينولول من 7 إلى 24 ساعة. ويفضل عدم إعطاء المصابين بمرض كلوي أدوية (من أي نوع) تمتلك أعماراً نصفية طويلة والتـــي ينتهي فعلها بإطراحها كلوياً. تتوزع العوامل الذوّابة بالماء بدرجة أقل وقد تمتلك تأثيرات أقل وقوعاً كالتـــي تعزى إلى نفوذيتها إلى الجهاز العصبـــي المركزي مثل الكوابيس nightmares.

- العوامل الأكثر ذوباناً بالشحم هي: البروبرانولول، الميتوبرولول، الأوكسبرينولول، اللابيتالول.
- العوامل الأقل ذوباناً بالشحم (ذوابة بالماء) هي: الأتينولول، السوتالول، النادولول.
- بقية العوامل هي متوسطة.

تصنيف الأدوية المُحصرة للمستقبلة β الأدرينية

Classification of β-adrenoceptor blocking drugs

- اعتماداً على *الحرائك الدوائية*: ذوّابة بالشحم، ذوّابة بالماء، راجع ما سبق.
- اعتماداً على *الديناميكيا الدوائية* (الجدول 1.23) تمتلك خصائص المشاركة (فعل ناهض جزئي وفعل مثبت للغشاء) أهمية سريرية صغرى بالنسبة للأدوية الحالية بالجرعات الاعتيادية المستعملة، وقد تكون غير هامة في أكثر الحالات. ولكن ينبغي معرفتها عندما تكون هامة وقد يبشّر ذلك بتطورات مستقبلية.

تشمل مُحصرات[18] المستقبلة بيتا الأدرينية غير الموجودة في قائمة الجدول 1.23:

- *غير انتقائية* bufuralol، carteolol.
- *انتقائية لمستقبل* β_1: esmolol، betaxolol (فعل قصير جداً: دقائق).
- *حصار المستقبلتين بيتا وألفا*: bucindolol.

استعمالات الأدوية المُحصرة للمستقبلة بيتا الأدرينية

Uses of β–adrenoceptor blocking drugs

الاستعمالات القلبية الوعائية Cardiovascular uses

الذبحة الصدرية (ينقص حصار بيتا عمل القلب واستهلاك الأكسيجين).

---

[18] يتوافر أكثر من 40 مُحصراً حول العالم.

فرط ضغط الدم (ينقص حصار بيتا إفراز الرينين ونتاج القلب): وثمة تداخل قليل مع المنعكسات الاستتبابية.

اضطراب النظم التسرعي القلبـــي: ينقص حصار بيتا سوق drive نواظم القلب: قد تكون الخصائص الفرعية ذات علاقة كذلك (راجع الجدول 1.24).

احتشاء عضل القلب ومُحصرات المستقبلة بيتا الأدرينية. ثمة طرزان من الاستعمال بحيث تنقص معدل الوفيات الحادة وتقي من النكس: الذي يدعى التأثير المحصن للقلب cardioprotective.

- *الاستعمال المبكر* خلال 6 ساعات (أو على الأغلب 12 ساعة) من البدء (وريدياً حتـــى 25 ساعة ثم فموياً 3 – 4 أسابيع). تتوضح المنفعة فقط بالأتينولول. لا يكون نقص عمل القلب أقل تواتراً ربما بسبب عدم حصر مستقبلة β_2 بالأتينولول. أما المنفعة القصوى فتكون خلال 24 ساعة الأولى وكذلك يبقى معدل الوفيات أخفض حتـــى لسنة واحدة. تتضمن موانع الاستعمال المبكر *بطء القلب* (<55/ دقيقة). نقص ضغط الدم الانقباضي <90 ميلي متر زئبقي) وفشل البطين الأيسر. قد يعطى المريض الذي يأخذ مسبقا مُحصر β جرعات إضافية.
- *الاستعمال المتأخر* للوقاية الثانوية من احتشاء آخر لعضل قلب myocardial infarction. يبدأ بالدواء ما بين 4 أيام و4 أسابيع بعد بدء الاحتشاء ويستمر على الأقل حتـــى عامين.
- *اختيار الدواء*: يجب أن يكون العامل مناهضاً نقياً أي بدون أي نشاط محاكي للودي داخلي المنشأ ISA.

تسلخ الأبهر وبعد النـــزف تحت العنكبوتية: بإنقاص قوة القذف الانقباضي systolic ejection (القلوصية) وسرعته، وإنقاص ضغط الدم.

انسداد التدفق البطينـــي: عند حدوث نشاط ودي مع وجود شذوذات تشريحية مثل رباعية فالو (النوب الزُراقية cyanotic attacks) والضخامة والتضيق تحت الأبهر (الذبحة) وبعض حالات الداء الصمامي المترالي mitral vavle.

فرط ضغط الدم البابـــي الكبدي ونـــزوف دوالي المريء: تنقص الضغط البابـــي (راجع الفصل 33).

فشل القلب (راجع الفصل 25). توجد الآن بينة واضحة من التجارب. الاستباقية prospective trials بأن حصار بيتا يخفف وفيات المصابين بكل درجات فشل القلب المعتدل. تدعم المعطيات استعمال مُحصرات بيتا غير الانتقائية (كارفيدولول carvedilol، مُحصر ألفا أيضاً) والانتقائية لبيتا (ميتوبرولول وبيزوبرولول). تزيد البقيا الناجمة عن مثبطات ACE بالمقارنة مع الغفل. لا تزال التأثيرات السلبية في التقلص العضلي هامة، إذ تكون جرعة البدء منخفضة (مثلاً bisoprolol 1.25 ميلي غرام مرة يومياً أو carvedilol 3.625 ميلي غرام مرتين يومياً) وقد تتحمل فقط مع إضافة معالجة مضادة لفشل القلب مثل المدر البولي.

الاستعمالات الصماوية Endocrine uses *فرط الدرقية:* ينقص حصار بيتا من الأعراض المزعجة لنشاط الودي المفرط، وقد نجد تأثيراً على استقلاب الثيروكسين (الإزالة المحيطية اليود من T_4 إلى T_3)، يفضَّل عامل غير انتقائي مثل البروبرانولول ليناهض التأثيرات القلبية (β_1 وβ_2) والرُعاش (β_2).

ورم القواتم Phaeochromocytoma: إنَ حصار التأثيرات الناهضة β (β-agonists) *للكاتيكولامينات الجائلة دائماً* بتوليفة مع حصر كاف للمستقبلة ألفا الأدرينية. يتطلب فقط جرعات صغيرة من مُحصر β.

استعمالات أخرى

- الجهاز العصبـــي المركزي

القلق مع الأعراض الجسدية (حصار غير انتقائي لبيتا قد يكون أكثر فعالية من حصار β_1 الانتقائي).

الوقاية من الشقيقة، بعض حالات الرعاش الأساسي.

أعراض السحب الحاد *للكحول والأفيون.*

- العيون:

الزَرَق Glaucoma: (carteolol، betaxolol، levobunolol، timolol قطرات عينية) تفعل هذه الأدوية بتبديل إنتاج الخلط المائي وتدفقه.

التأثيرات الضائرة الناتجة عن حصار المستقبلة β الأدرينية

Adverse reactions due to β– adrenoceptor blockade

يحدث *تضيق قصبـي* (مستقبلة β_2) كما هو متوقع، خاصة عند المصابين بالربو (حتـى عند الذين يستعملون قطرات عينية فقد تكون مميتة[19]). يزداد لدى المسنين المصابين بالتهاب قصبات مزمن التضيق القصبـي تدريجياً على مدى أسابيع (حتـى بالقطرات العينية). ببساطة يكون الاختطار أكبر بالعوامل غير الانتقائية، ولكن الأدوية الانتقائية لمستقبلة β_1 هي ليست انتقائية بيتا -1 فقط وقد تُورِث الربو.

قد يزداد *فشل القلب* إذا كان نتاج القلب يعتمد على السوق drive الودي (ولكن يمكن أن يُدخل حصار β بجرعة قليلة جداً لمعالجة فشل القلب). قد تكون درجة حصار القلب خطيرة جداً.

قد يحدث *عجز عن أداء التمارين الشديدة* نتيجة الفشل في الجهاز القلبـي الوعائي بالاستجابة للسَوق الودي.

قد ينقص ضغط الدم عندما يعطى الدواء بعد احتشاء عضل القلب.

قد يحدث *فرط ضغط الدم* عندما يسمح حصار مستقبلات β بعدم معاكسة التأثيرات ألفا الموجودة مسبقاً مثل ورم القواتم Phaeochromocytoma.

يؤدي إنقاص جريان الدم المحيطي، خاصة في الأعضاء غير الانتقائية، لبرودة الأطراف والذي قلما يكون وخيماً بما يكفي ليسبب النخر؛ وقد يصبح العرج المتقطع أكثر سوءاً.

يؤدي إنقاص جريان الدم للكبد والكليتين لإنقاص الاستقلاب والاطراح الصفراوي للأدوية، ويعوّل على أهميته بوجود مرضٍ كبدي أو كلوي.

نقص سكر الدم، خاصة بالأدوية غير الانتقائية التـي تحصر مستقبلات β_2، ولاسيّما عند السكريين بعد التمارين الشديدة، وينجم ذلك عن اختلال الآلية الاستتبابية بتوسط عصبـي ودي طبيعي للمحافظة على غلوكوز الدم، إذ يتأخر الشفاء من نقص سكر الدم العلاجي المنشأ. ولما كانت مستقبلات ألفا الأدرينية لا تحصر، فقد يحدث فرط ضغط الدم (الذي قد يكون وخيماً)، عندما تنفرغ الجملة العصبية الودية في محاولة لمعاكسة نقص سكر الدم. بالإضافة لعدم حدوث أعراض نقص سكر الدم الذي يحدثه الودي (قلق، خفقان)، ولكن يحدث التعرض بتواسط لا ودي. وقد يفقد المرضى الأعراض التحذيرية لنقص سكر الدم وينـزلقون في غيبوبة. تفضل الأدوية الانتقائية لبيتا -1 عند المصابين بالسكري.

بروتينات البلازما الشحمية: ينخفض البروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ويرتفع ثلاثي الغلسيريد خلال حصار β المزمن بالعوامل غير الانتقائية. تمتلك العوامل الانتقائية لبيتا -1 (β_1) تأثيراً إجمالياً أقل. ينبغي للمصابين بفرط شحميات الدم عموماً الذين يحتاجون لمُحصر بيتا أن يتلقوا مُحصر β_1 الانتقائي.

من غير المعتاد *التداخل مع الوظيفة الجنسية* و لم يدعم ذلك عموماً بالتجارب الغُفل ذات الشواهد.

يمكن أن يكون *السحب المفاجئ* خطيراً في الذبحة الصدرية وبعد احتشاء عضل القلب ويجب أن يكون السحب تدريجياً فمثلاً تنقص الجرعة تدريجياً ويستمر هذا لبضعة أيام. ان وجود ظاهرة السحب لمُحصر بيتا هو مثار للجدل، ولكن ربما ينجم عن التنظيم الأعلى لمستقبلات β_2. لا ينصح على وجه الخصوص بالبدء بمُحصر لألفا في الزمن نفسه عند سحب مُحصر بيتا عند المصابين بمرض القلب الإقفاري، إذ يسبب مُحصر بيتا تنشيط منعكس الجملة الودية. يبدو أن ظاهرة

---

[19] جمعت مريضة عمرها 36 عاماً مصابة بالربو من الصيدلية الكلوروفينامين chlorphenamine لنفسها والأوكسي بريتولول oxyprenolol لصديقها. أخذت قرص الأوكسي بريتولول خطأً. بدأ لديها أزيز خلال ساعة واحدة وساء بسرعة، عانت من الاختلاج، ومن توقف التنفس والرجفان البطينـي. عولجت بتهوية ذات ضغط إيجابـي (حتـى 11 ساعة) والسالبوتامول والأمينوفيلين والهيدروكورتيزون وريدياً. وبقيت على قيد الحياة (مجلة Thorax 35: 160). يوجد هنا ربط منطقي logic أو بالأحرى فارماكولوجي Pharmacological بين استعمال التيمول timolol قطرة عينية واختطار الربو. ينبغي للدواء الذي يعطى موضعياً أن يكون عالي الفعالية، يعنـي ذلك أنه يتم تحصيل نصف الاستجابة العظمى بكمية مادية صغيرة من الدواء (لذا يعطى موضعياً). تُحدد فعالية المناهضة تجاه المستقبلة على نحو رئيسي بألفتها affinity تجاه المستقبلة، التـي تعكس بدورها كمية بقاء الجزيئة مرتبطة مع المستقبلة - يعبر عنه تقنياً بمعدل ثابتة التفارق dissociation rate constant. وهذا يفسر لماذا يمكن لقطرة واحدة من التيمول في القُنية الدمعية (عند المريض الخطأ) أن تقتل!

سحب مُحصر β أقل شيوعاً بالناهضات الجزئية وأشيع بالمناهضات الانتقائية لبيتا-1 ويكون فرط ضغط الدم الارتدادي غير هام.

التأثيرات الضائرة التي لا تنجم بالتأكيد عن حصار المستقبلة β الأدرينية

Adverse reactions not certainly due to β-adrenoceptor

تتضمن فقدان العافية عموماً، والسيقان المرهقة، والتعب، والاكتئاب، واضطراب النوم الذي يتضمن الأرق والشعور بالضعف والانـزعاج الهضمي والأطفاح.

تحدث *المتلازمة العينية* المخاطية الجلدية بالاستعمال المزمن للبراكتولول Practolol (متروك الآن) وأحياناً بعد توقف الاستعمال[20]. لا تسبب الأدوية الأخرى ذلك أو قلما تسبب ذلك ونادراً ما يشتبه بها، وتوصف فقط عندما تكون منافع استعمالها تتفوق على الاختطار المنخفض جداً وأما آلية هذه المتلازمة فهي مجهولة.

الجرعة المفرطة Overdose

تسبب الجرعة المفرطة بما فيها التسمم الذاتـي، بطأً قلبياً، وإحصاراً وفشلاً قلبياً منخفض النتاج ويمكن أن يترقى ذلك وتحصل صدمة قلبية المنشأ، ربما يحدث الموت بالعوامل التـي تمتلك فعلاً مثبتاً للغشاء (راجع الجدول 1.23). قد يكون التضيق القصبـي وخيماً وحتـى مميتاً عند المصابين بمرضٍ قصبـي تشنجي. قد يحدث فقد الوعي بالعوامل الذوّابة بالدسم التـي تنفذ إلى الجهاز العصبـي المركزي. سوف يدوم حصار المستقبلة طالما وُجدَ الدواء في البلازما.

تتضمّن المعالجة الرشيدة Rational treatment ما يلي:

- *الأتروبين Atropine* (1 - 2 ملي غرام وريدياً كجرعات 2 - 1 بلعة) للتخلص من النشاط المبهمي الذي يسهم في بطء القلب. قد يتطلب معظم المرضى إنظاماً قلبياً cardiac pacing.
- *غلوكاكون Glucagon*. الذي يمتلك فعلاً مؤثراً في التقلص العضلي وفي الميقاتية مستقلاً عن مستقبلة بيتا الأدرينية (بجرعة 50 - 150 ميكرو غرام/كيلو غرام بمحلول غلوكوز 5% وريدياً، يكرر عند الضرورة) يستعمل في البداية في الحالات الوخيمة (استطباب غير مرخص).
- اذا لم تحصل استجابة، تستعمل ناهضة لمستقبلة β الأدرينية مثل الايزوبرنيالين حقناً أو تسريباً وريدياً (4 مِكروغرام/ دقيقة، تزاد بفترات 1 - 3 دقيقة حتـى تصبح سرعة القلب 50 - 70 ضربة/دقيقة).
- قد نحتاج في التسمم الوخيم إلى جرعة عالية ومطولة لقهر surmount الحصار التنافسي[21].
- يمكن استعمال محاكيات الودي الأخرى كنصيحة استشارية

---

[20] تم تطوير البراكتولول practololo وفق المعايير العلمية العليا الحالية، سوِق بالبداية (1970) كمُحصر انتقائي قلبـي، بعد مراجعة مستقلة من قبل الهيئة التنظيميه للدواء في المملكة المتحدة. ويبدو أن ذلك قد تم على نحو جيد لحوالي 4 سنوات (لوحظت أطفاح جلدية) حيث تراكم مع الزمن عند 200000 مريض عانوا من الدواء، ثم كتب مدير البحث Research director المطور للصناعة "جاءت صاعقة من السماء" "Came a bolt from the blue" وتعلمنا بأن الدواء يستطيع أن ينتج عند عدد صغير من المرضى متلازمة عجيبة جداً، قد تتضمّن الجلد، والعينين، والأذن الداخلية والجوف الصفاقي، والرئتين أيضاً (المتلازمة العينية المخاطية الجلدية). قد يكون السبب المحتمل عملية مناعية إذ إنَّ أقلية صُغرى من المرضى يتعرضون لذلك، لا نستطيع القول بالمعلومات الموجودة أنها لن تحدث ثانية بدواء آخر. لقد تم تمييز الدواء الذى يسبب هذه المتلازمة الغريبة من قبل طبيب عيون يقظ كان يدير عيادة خاصة لأمراض العين الخارجية. إذ أدرك ذلك فجأة في عام 1974 عندما شاهد مرضى يشتكون من جفاف العينين مع ملامح غير معتادة. لقد كان الضرر أمام العين المعرضة مع الأجفان المفتوحة وقد كان في البداية ضمن الباحات المحصنة بالأجفان (تبدلات الأوعية الدموية مع حوول وتقرن في الملتحمة). ولوحظ بأن المرضى كانوا يتعاولون البراكتولول. جرى تحديد المتلازمة تماماً، كما سبق. وأصيب بعض المرضى بالعمى وبعضهم تطلب الجراحة من أجل الاضطراب الصفاقي وتوفي بعضهم نتيجة لذلك.

تم تقييد استعمال الدواء حقناً إسعافياً في اضطرابات النَظْم القلبية، وهو متروك الآن حتـى من أجل هذا الاستعمال.

اعترف مطورو هذا الدواء developers بالمسؤولية الأخلاقية (غير القانونية) للأذى والألم ودُفع تعويض للمرضى المصابين. لم يكن مهملين لأن العلم الحالي لم يقدم احتمالاً للتكهن بهذا التأثير. ولم يقدم القانون أي مسؤولية صارمة أو تعويضاً عن الخطأ (راجع الفصل 1).

[21] مثلاً، يسرب 115 ميلي غرام من الإيزوبرينالين isoprenaline على مدى 65 ساعة لمعالجة الحالة الواحدة. Lagerfelt J et al 1976 Acta Medica Scandinavica 199: 517.

بحسب أفعال ناهض المستقبلة المرغوب (β_1، β_2، α) الملائمة للحالة السريرية، مثلاً: دوبوتامين dobutamine، دوبامين Dopamine، دوبيكسامين dopexamine، نورأدرينالين، أدرينالين.

- قد يستعمل للتضيق القصبي السالبوتامول، أمّا الأمينوفيلين فيمتلك أفعالاً مؤثرة في التقلص القلبي وموسعة قصبية ويجب اعطاؤه وريدياً ببطء شديد لاجتناب نقص ضغط الدم الذي يؤرثه.

يمكن أن نحتاج للمعالجة لعدة أيام. ولا يحدث الموت إذا قمنا بالمعالجة مباشرة.

التآثرات Interaction

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic. تقدم العوامل المُستَقلَبة في الكبد تراكيز بلازمية عالية عندما يُثبِّط الاستقلاب الكبدي بدواء آخر، مثل السيميتيدين Cimetidine المضاف. تعزز المحرضات الإنزيمية استقلاب هذا الصنف من مُحصرات بيتا، وجريان الدم الكبدي (تخفض نتاج القلب)، وتنقص استقلاب مُحصرات بيتا والأدوية الأخرى التي تعتمد في اطراحها الاستقلابي على معدل الإيتاء إلى الكبد مثل اللغنوكايين (ليدوكايين) والكلوربرومازين.

الديناميكيا الدوائية Pharmacodynamic. يزداد التأثير على ضغط الدم بوساطة محاكيات الودي التي تمتلك أفعالاً ناهضة للمستقبلة ألفا وبيتا عندما تُحصر المستقبلات β مما يسبب تضيقاً وعائياً بتواسط المستقبلة ألفا غير المقابلة (قد يسبب الأدرينالين المضاف إلى المخدر الموضعي فرط ضغط الدم). ربما يتعزز التأثير الرافع للضغط نتيجة السحب المفاجئ للكلونيدين Clonidine. تتعزز تأثيرات الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم القلبية مثل نقص ضغط الدم، وبطء القلب، وإحصار القلب. تشكّل توليفة الفيراباميل Verapamil (وريدياً) خطراً بوجود الخلل الوظيفي في العقدة الأذينية البطينية أو في البطين الأيسر لأن الدواء أي الفيراباميل يمتلك تأثيرات سلبية مؤثرة في التقلص العضلي والميقاتية أكثر من باقي مُحصرات أقنية الكالسيوم.

توهن معظم غالبية مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDS التأثير المضاد لاضطراب النظم لمُحصرات بيتا (ولكن ربما ليس Atenolol) الذي يفترض أن ينجم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندنيات الكلوية المُوسعة للأوعية المؤدية لاحتباس الماء.

تؤيد مُحصرات المستقبلة β الأدرينية تأثير الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم على نحو خاص، إذ تزيد من سرعة القلب كجزء من الاستجابة الاستتبابية (مُحصرات قنوات الكالسيوم ومُحصرات المستقبلة ألفا الأدرينية).

تؤيد مُحصرات المستقبلة β غير الانتقائية نقص سكر الدم الناجم عن الأنسولين والسلفونيل يوريا.

الحَمل pregnancy

تستعمل العوامل المُحصرة للمستقبلة β الأدرينية في فرط ضغط الدم أثناء الحمل، الذي يتضمن مُقدمات الارتعاج pre–eclamysia. تصل الأدوية الذوّابة بالشحم والذوّابة بالماء إلى الجنين وقد تسبب بطأً قلبياً ونقص سكر الدم عند الوليد. لا تعدُ مُحصرات β ماسخة في الحمل.

ملاحظات على بعض مُحصرات مستقبلة بيتا الأدرينية الفردية

Notes on some individual β– adrenoceptor blockers

البروبرانولول Propranolol يتوافر كدواء معياري (مرتين أو ثلاث مرات يومياً) ومتوافر كمستحضرات ذات إطلاق مستمر (مرة يومياً). يجب أن يسبق بالأتروبين (1 – 2 ميلي غرام وريدياً) عندما يعطى وريدياً (1 ميلي غرام/دقيقة لمدة دقيقة واحدة، تكرر كل دقيقتين حتى 10 ميلي غرام) من أجل اضطراب النظم القلبي، أو التسمم الدرقي للوقاية من بطء القلب المفرط، وقد يحدث نقص ضغط الدم.

الأتينولول Atenolol يمتلك الأتينولول انتقائية لكل من β_1 وβ_2 تعادل 15:1. كثيراً ما يستعمل لمعالجة الذبحة الصدرية وفرط ضغط الدم، بجرعة 25 – 100 ميلي غرام فموياً مرة واحدة يومياً. ثمة نزعة في الماضي لاستعماله بجرعات أعلى من الضرورية. عندما أدخل الأتينولول، كان يعتقد أنه لا يحتاج إلى مجال للجرعة dose – ranging على خلاف البروبرانولول،

ولكن كان ذلك لأن الجرعة الأولية كانت بالأصل على قمة منحنـــى الاستجابة - الجرعة. يفرغ حوالي 90% من الدواء من الكلية، لذا يجب إنقاص الجرعة في حال اختلال الوظيفة الكلوية إلى 50 ميلي غرام يومياً، مثلاً عندما تكون سرعة الترشيح الكبيبـــي 15 - 35 ميلي لتر/دقيقة، أما عمره النصفي فهو 7 ساعات.

بيزوبرولول Bisoprolol يكون أكثر انتقائية لبيتا -1 من الأتينولول (النسبة 50:1). وهو عامل ذوّاب نسبياً في الشحم، وعمره النصفي (11 ساعة) وهو أحد أطول مُحصرات بيتا، ولا يوجد مجال واسع لمتطلبات الجرعة المشاهدة بالبروبرانولول. وكما في الأتينولول، يستحق البدء بجرعة منخفضة 5 ميلي غرام لاجتناب التسبب بإرهاق غير ضروري، خاصة عند محاولة الحصول على المنفعة القصوى من انتقائيته. لا نحتاج لتبديل الجرعات عندما تنقص وظيفة الكبد أو الكلية.

نيبيفولول Nebivolol يشبه البيزوبرولول بمعنـــى ألفته للشحم وعمره النصفي (10 ساعات) ولكنه أكثر انتقائية لبيتا -1 (β_1) (نسبة 30:1). يكون ملمحه الفريد بأنه موسع وعائي مباشر (ينتج ذلك عن مصاوغة الأيمن للراسيمات racemate، يمتلك المصاوغ فعلاً مناهضاً لبيتا -1 (β_1) يظهر أن الآلية تكون عبر التفعيل المباشر لأكسيد النتريك الذي ينتج من البطانة الوعائية.

الإحصار الدوائي المشترك للمستقبلة ألفا وبيتا-1 الأدرينية
Combined β_1 and α- adrenoceptor blocking drugs

لابيتالول Labetalol هو مزيج راسيمي، يُحصر أحد المُصاوِغين المستقبلة β الأدرينية (غير انتقائي)، ويُحصر المصاوغ الآخر المستقبلات ألفا الأدرينية؛ يؤدي تأثيرهما المزدوج على الأوعية الدموية إلى تصغير التضيق الوعائي المميز لحصار بيتا غير الانتقائي، وتشبه النتيجة من حيث الغايات العملية استعمال مُحصر β الانتقائي لبيتا -1 (β_1) (راجع الجدول 1.23). يعدُ اللابيتالول أقل فعالية من الأدوية مثل الأتينولول أو البيزوبرولول في المعالجة الروتينية لفرط ضغط الدم، ولكنه يفيد في بعض الاستطبابات النوعية.

تُحصر مستقبلة β أكثر بحوالي 4 - 10 مرات من حِصار المستقبلة ألفا، ويختلف هذا بالجرعة وطريقة الإعطاء. يفيد اللابيتالول عندما يعطى حقناً في الإنقاص العاجل لضغط الدم. قد تنخفض مُحصرات بيتا الاعتيادية ضغط الدم ببطء شديد، بسبب تنبيه منعكس مستقبلات - ألفا غير المحصورة الذي يقابل انخفاض ضغط الدم.

يكون إنقاص ضغط الدم التدريجي مرغوباً عند معظم المرضى وحتـــى المصابين بفرط ضغط الدم الوخيم لاجتناب اختطار نقص انسياب الدم الدماغي أو الكلوي، ولكن بوجود تسلخ الأوعية الكبيرة أو ما يلائمهما فلابد أن يكون التأثير الخافض لضغط الدم سريعاً.

يحدث نقص ضغط الدم الوضعي (الذي يحدث بحصار مستقبلة ألفا) في بدء المعالجة، ويحدث إذا ازدادت الجرعة بسرعة كبيرة. لكن يكون مكون مستقبلة β بالمعالجة المزمنة هو المسؤول الرئيسي عن التأثير الخافض لضغط الدم، وهذا ليس مشكلة.

ينقص اللابيتالول فرط ضغط الدم كاستجابة مُحدثة لهزة الجماع orgasm عند النساء.

يكون العمر النصفي للابيتالول 4 ساعات. يستقلب كثيراً في المرور الكبدي الأولي. يجب أخذ الدواء 3 مرات يومياً بجرعة 100 - 400 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً.

يكون *الضبط الإسعافي* لفرط ضغط الدم الوخيم بالتدبير الأفضل هو البدء بتسريب اللابيتالول 1 ميلي غرام/دقيقة، ويعاير بفترات كل نصف ساعة. يوقف التسريب عندما يضبط ضغط الدم، ويعاد مراراً عندما يتطلب ذلك حتـــى تُدخل المعالجة الفموية بنجاح.

أدوية إحصار مُستَقْبِلَة السيروتونين + إحصار المستقبلة ألفا الأدرينية

Serotonin (5-HT) receptor + α-adrenoceptor blocking drugs

كيتانسيرين Ketanserin يظهر أنَ الكيتانسيرين تفعل بالأساس على حصار المستقبلات المضيقة للأوعية السيروتونية (نميط $5HT_2$). وتمتلك أيضاً نشاطاً مُحصراً للمستقبلة ألفا الأدرينية (تكون ألفتها لكلا المستقبلين 1 :15). يشرح الأخير

فعلها الخافض لضغط الدم واستعمالها في داء رينو. وهي غير متاحة في العديد من البلاد ولا تقدم ميزات عن مُحصرات ألفا النقية مثل الديازوكسيد.

السيروتونين Serotonin (5- هيدروكسي تريبتامين 5-HT) يجري تخليقه في الخلايا المعوية enterochromaffine، المتوافرة كثيراً في الأمعاء ويؤخذ معظمها إلى الصفيحات الدموية. يمتلك تأثيرات معقدة على الجهاز القلبـي الوعائي، ويتفاوت ذلك بحسب السرير الوعائي vascular bed وحالته الفيزيولوجية؛ يقبض عموماً الشرينات والأوردة ويحرض تكدس الصفيحات الدموية؛ ينبه العضلات الملساء المعوية والقصبية. تفرز الأورام السرطاوية السيروتونين وقد ينفع معالجة الأعراض بمناهضات السيروتونين مثل سيبروهيبتادين Cyproheptadine، أو ميثيسرجيد Methysergide، وأحياناً أوكترويوتيد octreotide (راجع الفهرس). السيروتونين هو الناقل العصبـي في الدماغ.

النهاية العصبية الودية المحيطية
Peripheral sympathetic nerve terminal

أدوية إحصار العصبون أدرينيّ المفعول
ADRENERGIC NEURON BLOCKING DRUGS

تصل أدوية إحصار العصبون الأدرينـي المفعول إلى النهايات العصبية الأدرينية انتقائياً بآلية فاعلة active، تحتاج للطاقة، وبآلية المضخة الأمينية التـي يمكن إشباعها (النورأدرينالين) (قبط -1). تتراكم في حويصلات الخزن النورأدرينالية إذ يمكن أن تنطلق استجابة للدفعات العصبية، وتنقص من إطلاق النورأدرينالين وتنقص جميع الوظائف الودية. وهي لا تضبط ضغط الدم الاستلقائي بدرجة كافية، وتكون عرضة للتآثر مع الأدوية الأخرى التـي تصيب الوظيفة الأدرينية المفعول، مثل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومزيلات الاحتقان الأنفي الموضعية، والتـي يفترض أنها تركت الآن في فرط ضغط الدم.

غوانيثيدين Guanethidine استعمل لإنقاص ضغط باطن العين في الزرق glaucoma المفتوح الزاوية، ولإنقاص انكماش الجفن في الانسمام الدرقي لتأثيره التحميلي. تتضمن الأدوية الأخرى من هذه المجموعة الديبريزوكين debrisoquine والبيثانيدين bethanidine. يستعمل الميتايودوبنـزيل غوانيدين metaiodobenzylguanidine (MIBG) تشخيصياً كعنصر موسوم باليود المشع، لتحديد الأورام الأليفة الكروم (ولاسيَما ورم القواتم phaeochromocytoma) إذ يتراكم الدواء في هذا الصنف.

نفاد الناقل المخزون (النورأدرينالين)
DEPLETION OF STORED TRANSMITTER (NORADRENALINE)

ريزيربين Reserpine هو قلوانـي من جنس نبات *الراوفولفية Rauwolfia*، استعمل قديماً في الطب في جنوب آسيا من أجل الجنون، استعمل الريزيربين حديثاً على نحو واسع في الطب النفسي ولكنه ترك الآن. يستنفد الريزيربين النورأدرينالين من الأعصاب الأدرينية المفعول بحصر خزن الأمين ضمن الحويصلات الموجودة في النهاية العصبية، منقصاً بذلك من إمكانية إطلاق المخازن للناقل. ينجم فعله الخافض لضغط الدم على نحو رئيسي عن فعله المحيطي، ولكنه يدخل إلى الجهاز العصبـي المركزي ويستنفد أيضاً مخازن الكاتيكولامينات؛ وهذا يشرح التأثيرات الجانبية من التهدئة والاكتئاب والباركنسونية (خارج السبيل الهرمي) التـي يمكن أن ترافق استعماله. يدوم تأثيره على مخازن الكاتيكولامينات من أيام إلى أسابيع بعد سحبه.

يمتلك الريزيربين أهمية في الاستعمال البيطري للوقاية من الموت عند ذكور الديك الرومي المنـزلي، الذي يعود إلى أم دم أبهرية مسلخة ناجمة عن فرط ضغط الدم المميت. والذي يسبب خسائر اقتصادية كبيرة. ينقص إضافة الريزيربين إلى ماء شرب الديك الرومي المنـزلي من ضغط الدم لديه ويحافظ على حياته دون الاستشاطة الطبيعية الملحوظة على نحو معتدل بمُحصرات المستقبلة β الأدرينية[22].

---

[22] مؤتمر conference حول استعمال السيرباسيل serpasil كعامل مهدئ عند الحيوانات وطيور الدواجن في كلية الزراعة عام 1959 في جامعة ولاية Rutgers، في الولايات الأمريكية المتحدة. يمتلك الديك الرومي البري

تثبيط تخليق الناقل

INHIBITION OF SYNTHESIS OF TRANSMITTER

ميتيروزين Metirosine (ألفا ميثيل -P- تيروزين) وهو مثبط تنافسي لإنزيم تيروزين هيدروكسيلاز الذي يحول الثيروزين إلى دوبا، يتحول الدوبا dopa بعد ذلك إلى النورأدرينالين وأدرينالين الذين يستنفدان بأسلوب شبيه بالميتيروزين. يستعمل الميتيروزين كمساعد (مع الفينوكس بنـــزامين) لمعالجة ورم القواتم phaeochromocytoma الذي لا يمكن استئصاله جراحياً. ينقص تخليق الكاتيكولامين حتـــى 80% على مدى 3 أيام. ينفذ بسهولة إلى الجهاز العصبـــي المركزي ويستنفد النورأدرينالين والدوبا في الدماغ مسبباً تأثيرات جانبية شبيهة بالريزيربين. لذا يجب القيام بالموازنة الحذرة لحاجة المرضى الذين يتوقع أن تتهدد حياقم بغزو ورمي أكثر أو بفرط ضغط الدم الخفيف إلى معتدل.

أدوية إحصار العقد المستقلّة

Autonomic ganglion- blocking drugs

هيكساميثونيوم Hexamethonium كان الدواء الأول الفعال فموياً لمعالجة فرط ضغط الدم. وعلى نحو شبيه مع كل العوامل في هذه المجموعة، فإن الهيكساميثونيوم يُحصر الجملة الودية واللاودية على حد سواء. لقد جعلتهم التأثيرات الجانبية الوخيمة يذكرونه من الناحية التاريخية فقط في معالجة فرط ضغط الدم[23].

تريمثافان كاميسلات Trimethaphan عامل ذو فعل قصير (يعطى تسريبا وريدياً، على نحو أولي 3 – 4 ميلي غرام/ دقيقة)، يمتلك أيضاً تأثيراً موسعاً مباشراً للأوعية، يستعمل من أجل إحداث نقص ضغط الدم، يمكن أن يصحح الضغط بإمالة الجسم، يحقق ضبط الضغط من دقيقة إلى دقيقة، عندما يكون نقص الانتقائية هاماً.

يكون إطلاق الهيستامين خلال التسريب مشكلة أحياناً.

الجهاز العصبي المركزي

Central nervous system

ناهضات المُستَقبِلة ألفا-2 الأدرينية

α_2-ADRENOCEPTOR AGONISTS

كلونيدين Clonidine (Catapress) هو إيميدازولين ناهض للمستقبلة α_2 الأدرينية (خلف المشبكية) في الدماغ، يؤدي تنبيهها إلى كبت التدفق الودي وينقص من ضغط الدم. يفعّل أيضاً بالجرعات العالية المستقبلات α_2 الأدرينية المحيطية (المستقبلات الذاتية قبل المشبكية) في النهاية العصبية الأدرينية، يتواسط ذلك كبت ارتجاعي سلبـــي لإطلاق النورأدرينالين. قد تنبه الجرعة المفرطة من الكلونيدين مستقبلات α_1 الأدرينية المحيطية (خلف المشبكية) فتسبب فرط ضغط الدم بتضيق الأوعية. اكتشف الكلونيدين ليكون خافضاً لضغط الدم ليس من قبل اختصاصي علم الأدوية الذين اختبروه في المختبر ولكن من قبل طبيب استعمله على نفسه كقطرات أنفية من أجل الزكام[24]. أمّا عمره النصفي فهو 6 ساعات.

ينقص الكلونيدين ضغط الدم مع هبوط قليل في ضغط الدم الوضعي أو المتعلق بالتمرين. أما العائق الأخطر فهو سحبه المفاجئ أو التدريجي الذي يسبب فرط ضغط الدم الارتدادي، الذي يتميز بتراكيز بلازمية عالية للكاتيكولامين كالتـــي تشاهد في نوب فرط ضغط الدم في ورم القواتم phaeochromocytoma. قد يكون البدء سريعاً (بضع ساعات) أو يتأخر لأكثر من يومين، ويختفي على مدى يومين. تكون المعالجة إما لعود تأسيس الكلونيدين عضلياً إذا كان ضرورياً

---

wild turkey ضغطاً دموياً 60/120 ميلي متر زئبق، بينما يكون الديك الرومي الداجن domestic مصاباً بفرط ضغط الدم (60/204 ميلي متر زئبق). يزيد الديجوكسين من وقوع incidence أم الدم aneurysm. يبدو أن سرعة ارتفاع الضغط في الأبهر aorta ذات أهمية في هذا المرض (ربما عند الإنسان أيضاً) ونتيجة لذلك فقد ينفع الريزيربين ومحصرات مستقبلة بيتا الأدرينية في تخفيف ذلك.

[23] Page L H 1981 New England Journal of Medicine 304: 1371. The eminent pharmacologist السيد جون كاذُوم اختصاصي الفارماكولوجيا البارز eminent pharmacologist الذي لُقب بالمظهر المميز "الرجل الهيكساميثونيوم hexamethonium man"

[24] Page L H 1981 New England Journal of Medicine 304: 1371.

أو لمعالجة ورم القواتم phaeochromocytoma. يجب أن لا يستعمل الكلونيدين مطلقاً مع مُحصر لمستقبلة بيتا الأدرينية التي تفاقم من فرط ضغط الدم الانسحابي (راجع ورم القواتم). تتضمن التأثيرات الضائرة التهدئة وجفاف الفم. تعمل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات على مناهضة الفعل الخافض لضغط الدم، وتزيد فرط ضغط الدم الارتدادي الذي ينجم عن السحب المفاجئ. تمتلك الجرعة المنخفضة من الكلونيدين أيضاً (Dixarit 50 – 100 مكروغرام/يوم) دوراً صغيراً في الوقاية من الشقيقة، ومن بيغ الإياس menopausal flushing ومن الرقص "choreas".

يعدُ الارتداد مشكلة أقل أهمية بمركبات الإيميدازولين المديدة ومنذ حذف الجرعة الصغيرة لم تعد تثير الارتداد. تتضمن مثل هذه الأدوية *موكسونيدين Moxonidine وريلمينيدين Rilmenidine*. يقال بأن هذه الأدوية انتقائية لمستقبل الإيمدازولين فضلاً عن مستقبل α_2. ومع ذلك لم يستعرف على المستقبل على المستوى الجزيئي، ولقد أظهرت التجارب الجينية بأنها مستقبل α_2 المطلوب من أجل الفعل الخافض لضغط الدم لأدوية الإيميدازولين. لذا فمن غير المفاجئ عدم وجود دواء يمتلك نجاحاً حقيقياً في فصل التأثيرات المهدئة عن التأثير الخافضة لضغط الدم لهذا الصنف.

الناقل الكاذب FALSE TRANSMITTER

تتشابه النواقل الكيميائية والمستقبلات في الجهاز العصبي المركزي مع الموجودة في الجهاز العصبي المحيطي، ويمتلك الدواء في هذا القسم أيضاً أفعالاً محيطية كما هو متوقع.

ميثيل دوبا Methyldopa (ألدوميت Aldomet). ربما يفعل على نحو رئيسي في المراكز المحركة للأوعية في جذع الدماغ. ويعدُ ركيزة إنزيمية (طريقة L-DOPA نفسها) حيث يتخلَق النورأدرينالين. ينجم عن تخليق ميثيل نورأدرينالين تنبيه مقوٍ لمستقبلات α_2 في الجهاز العصبي المركزي إذ لا يمكن استقلاب ميثيل نورأدرينالين بالأكسيداز الأحادي الأمين، وينبه انتقائياً المستقبلة α_2 الأدرينية. ينتج عن تنبيه هذه المستقبلة في النوى الموجودة في الدماغ المؤخر المهتمة بالتحكم بضغط الدم انخفاض ضغط الدم، أي يفعل الميثيل دوبا كما يفعل الكلونيدين نفسه. ينتج الميثيل نورأدرينالين أيضاً في النهايات الأدرينية المحيطية، ولكن مداه وفعله أقل أهمية من الناحية السريرية.

يمتص الميثيل دوبا من السبيل المعدي المعوي ويدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي. يمتلك عمراً نصفياً 1.5 ساعة. يمكن توقع تأثيراته الضائرة الكثيرة من طرز فعله والتي تتضمن: التهدئة (متواترة)، والكوابيس، والاكتئاب، والحركات اللاإرادية، والغثيان، وتطبل البطن، والإمساك، واللسان الحَرِز أو الأسود، وإيجابية اختبار كومبس وفقر الدم الانحلالي أحياناً، وقلة الصفيحات، والالتهاب الكبدي.

يحدث التثدي عند الرجل وثرُ اللبن نتيجة تداخله مع الكبت الدوباميني لإفراز البرولاكتين. إن أي فشل في الوظيفة الجنسية عند الذكر ربما يكون نتيجة ثانوية للتهدئة. لم يعد الميثيل دوبا الدواء المختار في التدبير العلاجي المديد لفرط ضغط الدم بسبب تأثيراته الدوائية الضائرة، ولكنه يبقى رائجاً عند الأطباء المولدين لمعالجة فرط ضغط الدم أثناء الحمل.

المعالجة الدوائية للذبحة، احتشاء عضلُ القلب وفرط ضغط الدم

Drug treatment of angina, myocardial infarction and hypertension

الذبحة الصدرية[25] Angina pectoris

تحدث نوبة الذبحة الصدرية[26] عندما يفوق طلب عضل القلب للأكسيجين إمداده من الدوران التاجي.

تتضمن الأشكال المعنية لاختيار المعالجة الدوائية الذبحة الجهدية (الأكثر شيوعاً) والشكل الأسوأ منها الذبحة *اللامستقرة* (الذبحة السابقة للاحتشاء أو المتعالية) (انظر أدناه) التي

[25] Angina pectoris: angina, a strangline; pectoris, of the chest

[26] من أجل الوصف الشخصي من قبل طبيب حول تجربته في الذبحة الصدرية، والمجازة التاجية الجراحية والرجفان البطيني see Swyer G I M 1986 British Medical Journal 292:337 Compelling and essential reading.

تحدث أثناء الراحة. الذبحة المتفاوتة (ذبحة برنزميتال) (غير شائعة) التـــي تنجم عن تشنج الشريان التاجي الكبير.

الأدوية المضادة للذبحة Antianginal drugs تفعل الأدوية المضادة للذبحة كما يلي:

- تنقص *النترات* العضوية طليعة *التحميل preload* و*الحمولة التلوية after load* وتوسع الشرايين التاجية الرئيسية (بدلاً من الشرينات).
- تنقص أدوية إحصار *المستقبلة بيتا* الأدرينية قلوصية عضل القلب و*تبطيء* سرعة القلب، وقد تزيد تشنج الشريان التاجي في الذبحة المتفاوتة Variant.
- تنقص أدوية إحصار *قنوات الكالسيوم* قلوصية القلب. وتوسع الشرايين التاجية (حيث توجد بينة على التشنج) وتنقص الحمولة التلوية (توسع الشرينات المحيطية).

تكمل هذه الأصناف الدوائية بعضها ويمكن استعمالها معاً.

يعدُ استعمال النترات مع مفعِل لقناة البوتاسيوم *نيكوراندايل nicorandil* علاجاً بديلاً عندما يمنع استعمال أي من الأدوية الأخرى.

خلاصة المعالجة SUMMARY OF TREATMENT

- يعالج أي سبب مشارك اذا أمكن ذلك مثل فقر الدم واضطراب النَظْم.
- تبديل نمط الحياة ينقص من عدد النوب. قد يساعد إنقاص الوزن على نحو كبير. وكذلك التوقف عن التدخين.
- الاتقاء قبل الجهد المباشر: *ثلاثي نترات الغليسيريل* تحت اللسان أو *النيفيديبين* (عضّ المحفظة وامساك السائل في الفم أو بلعه)
- من أجل النوبة الحادة: *ثلاثي نترات الغليسيريل* (تحت اللسان) أو *النيفيديبين* (عض المحفظة، كما سبق)

من أجل الوقاية المديدة For long-term proplylaxis

- يعطى دواء مُحصر *للمستقبلة β_1* الأدرينية مثل البيزبرولول باستمرار (وليس عند توقع النوبة فقط). تضبط الجرعات بالاستجابة. ولقد ضع بعضهم حدوداً عليا للجرعة الاعتباطية arbitrary، ولكن أوصى آخرون برفع الجرعة – إذا لم يحصل التفريج التام – إلى الجرعة العظمى المتحملة، ويشترط عدم نقص سرعة القلب عن 55/دقيقة، أو ترفع الجرعة إلى المستوى الذي تكون فيه أي زيادة بعدها لا تسبب تسرعاً قلبياً جهدياً. يفضل في الذبحة الوخيمة مناهض نقي مثل العامل الذي يفتقر إلى الفعالية الناهضة الجزئية، لأن الأخير قد لا يبطء القلب بدرجة كافية، ويحذر المريض من اختطار السحب المفاجئ.
- يكون البديل لمُحصر مستقبلة β الأدرينية استعمال دواء *حاصر لقنوات الكالسيوم* مثل النيفيديبين والديلتيازيم: الذي يستعمل ولاسيما عند الاشتباه بتشنج تاجي أو في حال قصور عضلة القلب أو أي مرض تشنجي قصبـــي. يمكن استعمالها أيضاً مع مُحصر بيتا، أو،
- تستعمل *النترات المديدة المفعول*، أو ثنائي نترات أيزوسوربيد أو أحادي النترات لاجتناب التحمل.
- *نيكوراندايل Nicorandil*، مفعِل لقناة البوتاسيوم مديد المفعول لا يسبب تحملاً شبيهاً بالنترات.
- قد تتكيف المعالجة الدوائية مع زمن النوب مثل النوب الليلية (ثلاثي نترات الغليسيريل عبر الأدمة أو أحادي نترات ايزوسوربيد فموياً عند المساء).
- تنقص المعالجة المضادة للصفيحات (الأسبرين، أو كلوبيدوغريل Clpidogrel) من وقوع احتشاء عضل القلب المميت أو غير المميت عند المصابين بالذبحة اللامستقرة، تستعمل وحدها أو مع جرعة منخفضة من الهيبارين.
- إعادة التوعية revascularization الجراحية في حالات انتقائية.

لا بد أن نتذكر في معالجة الذبحة، أن الغرض ليس فقط إنقاص الأعراض بل أيضاً الاتقاء من المضاعفات، ولاسيما احتشاء عضل القلب والموت المفاجئ. يتطلب ذلك معالجة نشيطة لجميع عوامل الاختطار (فرط ضغط الدم، فرط شحميات الدم، السكري) وأيضاً التوقف عن التدخين. ثمة بينة قليلة على أن المعالجات الأعراضية، الطبية أو الجراحية، قد تؤدي إلى نتيجة ما عدا في المصابين بالتضيق في الجذع

الرئيسي للشريان التاجي الأيسر، الذي يتطلب مداخلة جراحية. لم يدرس الأسبرين بالتحديد عند المصابين بالذبحة المستقرة فمن المناسب الآن أن يستوفى الأسبرين عند مجموعات المرضى الآخرين.

احتشاء عضل القلب Myocardial infarction

(انظر أيضاً الفصل 28).

نظرة عامة AN OVERVIEW

تصنف المتلازمات التاجية الحادة (ACS) الآن على أساس مخطط كهربية القلب ECG، وعلى قياسات التروبونين Troponin إلى ما يلي: (1) المصابين باحتشاء العضل القلبي مع ارتفاع ST(STEMI)، (2) المصابين باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع non-STEMI-ST، بوساطة ECG وإيجابية اختبار التروبونين)، (3) الذبحة اللامستقرة (بوساطة ECG مع سلبية اختبار التربونين). يعرف الوصف الحالي بالتطور السريع في هذا الحقل، ولكن ربما تتطور الاستراتيجيات العلاجية بحسب هذه الأشكال من المتلازمات التاجية الحادة ACS. يستطيع الممارس العام أو مساعد الطبيب أن يصف المعالجة الأولية قبل أن يصبح التشخيص المؤكد وطيداً أو حتى يصل المريض إلى المستشفى.

- المورفين morphine والديامورفين diamorphine (2.5 – 5 ميلي غرام *وريدياً*، لأن الحقن العضلي يشكل على نحو مؤكد ورماً دموياً عندما يتبع بالمعالجة الحالة للخثرة.
- الأسبرين 150 – 300 ميلي غرام فموياً.
- الأكسيجين 60%.

تكون الأغراض المباشرة بتفريج الألم والبدء بالمعالجة الواضحة لإنقاص معدل الوفيات. يهتم التدبير العلاجي اللاحق لاحتشاء عضل القلب المثبت بمعالجة المضاعفات، من *اضطراب النظم إلى فشل القلب والانصمام الخُثاري* والوقاية الثانوية من احتشاءات عضلية قلبية أخرى.

عندما يشخص احتشاء عضل القلب مع ارتفاع ST (STEMI). يسرع إلى عود الإرواء مبكراً بقدر المستطاع ليقدم منفعة عظيمة. إن الأساس الشائع لهذا هي المعالجة الحالّة *للخثرة* (مع أن منفعتها سوف تزداد مقارنة مع الرأب الوعائي angioplasty، مع الدعامة stenting أو بدونها). التي تبدأ مباشرة بعد الوصول إلى المشفى، والأفضل إلى وحدة العناية التاجية مباشرة لاجتناب أي تأخير، وتقدم الأدوية الحالّة للخثرة ما لم يوجد مانع لاستعمالها. لا يزال المصابون باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع ST(non-STEMI) ينتفعون، خاصة المصابين بإحصار الحزيمة اليسرى. أظهرت العديد من التجارب بأن المرضى بدون تبدلات في ECG (أو مع انخفاض ST) والمصابين بالذبحة اللامستقرة ينتفعون قليلاً من المعالجة الحالة للخثرة.

يفرض خيار المعالجة الحالّة للخثرة في معظم الأماكن ما يلي: (1) وفرة في معطيات النتائج المقارنة من التجارب الجيدة التصميم و(2) التكاليف النسبية. يجب أن يعطى المرضى في الاحتشاء الأول *ستربتوكيناز streptokmase* 1500.000 وحدة تسريباً على مدى ساعة واحدة، ما لم يكن هناك صدمة قلبية. وأمّا في الاحتشاءات التالية، وبوجود الأضداد المضادة للستربتوكيناز فيجب استعمال منشط مولد البلازمين النسيجي البشري المأشوب، أو البروتينات البشرية الطبيعية التي صنعت بشكل كتلي بتقنية تأشب DNA. ترتبط الأدوية الحالّة للخثرة *alteplase* والستربتوكيناز مع مولد البلازمين وتحوله إلى البلازمين الذي يحل الفبرين Fibrin. يمتلك Alteplase ألفة لمولد البلازمين المرتبط مع الفبرين أعلى من الذي في الدوران. لا تمنح هذه الانتقائية ميزة علاجية كما هو متوقع بالأصل؛ إذ غالباً ما يكون النزف الوخيم التابع لحل الخثرة نتيجة حل الجلطة الملتئم في المقرات السابقة من النزف أو الرضح. إن النزعة لانحلال *الفيبرينوجين* وكذلك الفبرين بالستربتوكيناز تعطي هذا الدواء بعض النشاط المضاد للتخثر، الذي يفتقد إليه Alteplase، لذا يحتاج إعطاء alteplase إلى المشاركة والمتابعة بإعطاء الهيبارين (راجع الفصل 28 للتفاصيل حول حالّات الخثرة).

الموانع الأساسية لاستعمال حالات الخثرة
• الأهبة للنـــزف. • الحمل. • أعراض قرحة هضمية حديثة، أو نزف معدي معوي. • سكتة حديثة (3 أشهر سابقة). • جراحة حديثة (10 – 14 يوماً سابقاً)، خاصة الجراحة العصبية. • إنعاش قلبـــي رئوي مطول (خلال المجيء الحالي). • اعتلال الشبكية السكري التكاثري. • فرط ضغط الدم غير المضبوط الوخيم (ضغط الدم الانبساطي > 120 DBP)

بالإضافة إلى حالّات الخثرة والأسبرين، أظهرت معالجة ثالثة سميت حصار – بيتا إنقاصها لمعدل الوفيات عند المصابين باحتشاء عضل القلب. في دراسة[27] ISIS-1، أعطي الأتينول 50 ميلي غرام وريدياً واتبع بالجرعة نفسها فموياً. نجم إنقاص الوفيات بصفة رئيسية عن الوقاية من تمزق القلب، الذي يبدو أنه المضاعفة الوحيدة لاحتشاء عضل القلب التـــي لا تنقص بالمعالجة الحالّة للخثرة. عادة ما تطبق موانع استعمال حصار بيتا، ولكن معظم المصابين باحتشاء عضل القلب للمرة الأولى قادرين على تلقي هذه المعالجة.

العوامل المضادة للصفيحات الأخرى Other anti-platelet agents. يكتنف السبيل الأخير الشائع لتكدس الصفيحات وتشكل الخثرة تعبير مستقبلة البروتين السكري IIIa/IIb على سطح الخلية. ترتبط هذه المستقبلة مع الفيبرنيوجين بألفة عالية ويمكن أن تحصر إما باستعمال الضد الوحيد النسيلة monoclonal *النوعي* (*Abciximab*)، أو بأحد المناهضات النوعية من الصنف المقابل للتوسع بسرعة مثل *eptifibatide*، *Tirofiban*. يثبط العامل الآخر *كلوبيدوغريل* *Clopidogrel* تكدس الصفيحات المعتمدة على ADP. وهو ذو فعالية أكثر من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية أو

[27] تجربة معشاة للأتينولول وريدياً Atinolol عند 16027 حالة، يشتبه بإصابتها باحتشاء عضل القلب الحاد. ISIS–1.First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet .1986 2: 57 – 66

الوفيات القلبية الوعائية عند المرضى المختطرين جداً (راجع الفصل 8).

يظهر أن هذه الأدوية مفيدة جداً كعلاج مساعد في الذبحة اللامستقرة، وفي الوقاية من الختار التالي لإجراءات إعادة التوعية بطريق الجلد مثل الرأب الوعائي angioplasty وشبكة الشريـــان التاجي stenting. إنّ دورها في الوقاية من الاحتشاء عند المصابين بالنقص الحاد في عضل القلب قد يمتد بسرعة.

الذبحة اللامستقرة Unstable angina تتطلب الذبحة اللامستقرة الإدخال إلى المستشفى، تتضمن أغراض المعالجة تفريج الألم، وتفادي تقدم احتشاء عضل القلب، والموت المفاجئ. وأمّا التدبير العلاجي الأولي فهو إعطاء الأسبرين 300 – 150 ميلي غرام مَضغاً أو مبعثراً dispersed في الماء يتبعه الهيبارين أو أحد الهيبارينات ذات الوزن الجزئي المنخفض مثل delyaparin أو enoxaparin. يفضل إعطاء النترات على شكل ثنائي نترات ايزوسوربيد تسريباً وريدياً حتـــى يصبح المريض خالياً من الألم لمدة 24 ساعة. يجب إضافة مُحصر المستقبلة B الأدرينية مثل ميتوبرولول metoprolol فموياً أو وريدياً ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، إذ يكون حينها مُحصر قنوات الكالسيوم هو البديل مثل الديلتيازيم أو الفيراباميل. قد يعطى المرضى المختطرين جداً مثبط البروتين السكري IIIa/IIb مثل eptifibatide أو triofiban.

الوقاية الثانوية SECONDARY PREVENTION

(راجع أيضاً الفصل 28).

إن أفضل ما ينبئ باختطار احتشاء عضل القلب هو الإصابة السابقة باحتشاء عضل القلب، بعد البدء بالتدابير العلاجية في الساعات الأولى يصبح الغرض الرئيسي من المعالجة الوقاية من احتشاءات أخرى. يجب أن يُنصح المرضى حول التمرين والنظام الغذائي قبل التخريج من المستشفى، ويدخل أغلبهم في برنامج تأهيل رسمي بعد مغادرتهم المستشفى. يحتاج المرضى بوجه خاص إلى إنقاص مدخولهم من الدهن المشبع، وثمة بينة متزايدة حول منفعة زيادة المدخول

من السمك وزيت الزيتون.

أدوية الوقاية الثانوية

DRUGS FOR SECONDARY PREVENTION

يجب أن يعطى جميع المرضى *الأسبرين Aspirin وُمحصر بيتا β-blocker* لمدة عامين على الأقل ما لم نجد ما يمنع استعمالها. يُعدّ فشل القلب مانع الاستعمال الأكثر شيوعاً لحصار بيتا بعد احتشاء عضل القلب، وينبغي ألا يكون ذلك شائعاً الآن بعد احتشاء عضل القلب للمرة الأولى. عند مثل هؤلاء المرضى يجب أن يستعاض بمثبط الإنزيم المحول *للأنجيوتنسين* ACE بدلاً من حصار بيتا. لقد أظهرت هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية إنقاصها لوقوع إعادة احتشاء بحوالي 20 – 30%، ومع ذلك لم يبدُ أن المنفعة قد ازدادت. ابتدأت في دراسة SAVE المعالجة بالكابتوبريل Captopril 50 ميلي غرام × 3 مرات يومياً أو الغفل حتـــى 3 – 16 يوماً بعد احتشاء عضل القلب عند 231 مريضاً دون وجود فشل قلبـــي وخيم، وكان جزء الكسر القذفي للبطين الأيسر <40% أظهرت مجموعة الكابتوبريل انخفاض وقوع نكس احتشاء عضل القلب (133) والوفيات (228) بدرجة أقل من مجموعة الغفل (170 و275). تم تحصيل النتائج بما يشبه العديد من التجارب الأخرى لمثبطات ACE. كانت دراسة II CONSENSUS، الاستثناء من ذلك إذ وجدت عدم المنفعة من الإينالابريل enalapril. (تبين في هذه الدراسة أن الانخفاض الكبير والسريع في ضغط الدم المتسبب عن enalaprilat قد يورث حوادث قلبية وعائية عند بعض المرضى). بينما استعملت أكثر الدراسات الصدى echo والتفرس بالنظائر Isotope scaming لتقييم الوظيفة القلبية، أظهرت دراسة AIRE إنقاص الوفيات (170 مقابل 222) في مجموعة نشيطة أعطيت الراميبريل Ramipril 5 ميلي غرام × 2 يوم بدأت بعد احتشاء عضل القلب بحوالي 3 – 10 أيام عند 2006 من المصابين بعلامات *سريرية* فقط لفشل القلب[28]. بالإضافة لذلك ينبغي لأكثر المرضى استعمال الستاتين Statin دون مراعاة مستوى الكوليستيرول البلازمي. لقد ظهرت أيضاً منفعة مديدة من إنقاص LDL بعد احتشاء عضل القلب باستعمال جرعة عالية من Simvastatin (20 – 40 ميلي غرام/ يوم) وpravastatin (40 ميلي غرام/ يوم). لقد شكل المصابون باحتشاء عضل القلب السابق ثلث المرضى في دراسة الحماية القلبية من أصل 20536 مريضاً مختطرين جداً، ولقد تم التعيين العشوائي بإعطاء Simavastatin 40 ميلي غرام يومياً أو الغفل فوجد لديهم تناقص في جميع أسباب الوفيات 12% وتناقصت السكتة ومرض القلب التاجي[29] بمقدار 24%.

لا يوجد مكان للوقاية الروتينية باستعمال مضادات اضطرابات النظم، وبأسلوب مشابه فإن مضاد التخثر المديد ليس له مكان، باستثناء ما يوصى باستعماله عند وجود اضطراب نظم أو وظيفة بطين أيسر عسيرة.

فرط ضغط الدم الشريانـــي

Arterial Hypertension

يتطلب التقييم السريري للأدوية الخافضة لضغط الدم الإجابة عن نمطين من الأسئلة هما:

1. اذا كان إنقاص ضغط الدم المديد ينفع المرضى للوقاية من المضاعفات ويطيل الحياة، تستغرق هذه الدراسات سنوات، وتتطلب أعداداً كبيرةً جداً من المرضى وهي مكلفة جداً.
2. إذا كان الدواء يمتلك الفعالية والمأمونية ويضبط ضغط الدم بأسلوب مريح لحوالي عام واحد. ثمة بينة كافية الآن من منفعة إنقاص ضغط الدم المرتفع إذ إنّ السلطات المنظمة لم تتطلب تجارب للنوع الأول من جميع الأدوية الجديدة. لذا تعدُ الدراسات الأقصر كافية إذ تسمح بإدخال دواء جديد، ولكن قد لا تكشف مثل هذه التجارب النتائج المديدة لبعض التأثيرات الاستقلابية مثل غلوكوز الدم الذي ربما

[28] SAVE – تجربة البُقيا وضخامة البطين؛ AIRE – دراسة الاحتشاء الحاد ونجاعة الراميبريل؛ Consensus – دراسة تعاونية سكندانافيه للإينالابريل.

[29] يقدر المؤلفون بأن خمس سنوات من المعالجة تقي من 100 حادثة وعائية رئيسية عند كل 1000 مصاب احتشاء عضل القلب سابق، أو 70 – 80 حادثة عند المصابين بأشكال أخرى من مرض القلب التاجي أو السكري. لم يكن لهذه المنفعة حدود عليا للعمر، ولم يكن ثمة حدود دُنيا لمستوى البروتين الشحمي الخفيض الكثافة LDL 22 – 7 :Lacet 360.

يشكل اختطاراً ضائراً لمرض القلب التاجي. تكون التأثيرات الغفل بارزة في هذه التجارب القصيرة ويجب أن تضبط بعناية في تصميم التجربة.

الغاية من المعالجة AIM OF TREATMENT

إنّ الغاية الرئيسية المديدة عند معظم المرضى هي الوقاية من السكتة Stroke واحتشاء عضل القلب، وقد يتطلب إنقاص الأخير أيضاً الانتباه إلى عوامل الاختطار الأخرى مثل التدخين وكوليستيرول البلازما. إنّ الغاية المباشرة للمعالجة إنقاص ضغط الدم إلى ما يقارب الطبيعي بقدر الإمكان دون التسبب في نقص ضغط الدم المصحوب بالأعراض أو بطريقة أخرى دون التسبب باعتلال العافية (جودة الحياة).

ثمة تحسن كبير عرضي بعد تحصيل الغاية في *الحالات الوخيمة* أي برء اعتلال الشبكية وتحسن الرؤية، وزوال الصداع. إنَ مقداراً من الضرر المتغير المتعذر العكس يكون قد بدأ نتيجة لضغط الدم العالي قبل البدء بالمعالجة، قد يترقى بعد ذلك الفشل الكلوي على الرغم من المعالجة، قد لا تعاكس ضخامة البطين الأيسر بدرجة تامة ويؤدي الضرر الشرياني إلى حوادث إقفارية (السكتة، احتشاء عضل القلب).

ثمّة رغبة واضحة للبدء بالمعالجة قبل حدوث التبدلات المتعذرة العكس وفي الحالات الخفيفة والمعتدلة الوخيمة التي يراد فيها معالجة الأشخاص الذين لاتظهر لديهم الأعراض إنما يظهر لديهم فرط ضغط الدم بالتحري Screening.

العتبة وأهداف المعالجة

THRESHOLD AND TARGTS FOR TREATMENT

تطلب الدلائل الارشادية[30] لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية البدءَ بالمعالجة الدوائية الخافضة لفرط ضغط الدم:

- عندما يزيد ضغط الدم على نحو ثابت عن 100/160 ميلي متر زئبق أو،
- عندما يكون مجال ضغط الدم ما بين 140 – 90/159 – 99 ميلي متر زئبق وبوجود بينة لضرر العضو المستهدف، أو مرض قلبي وعائي أو عشر سنوات من اختطار مرض القلب التاجي CHD أو أكثر من 15%، أو،
- السكريين الذين يزيد ضغط الدم لديهم عن 90/140 ميلي متر زئبق.

إنّ الهدف الأمثل هو خفض ضغط الدم إلى 85/140 ميلي متر زئبق أو أقل من ذلك عند غير السكريين وإلى 80/140 ميلي متر زئبق عند السكريين. تجيز منظمة الصحة العالمية WHO والجمعية الدولية لفرط ضغط الدم هدفاً أكثر صرامة من 85/130 ميلي متر زئبق.

تنقص المعالجة الفعّالة من اختطار جميع المضاعفات: أي السكتات واحتشاء عضل القلب، و تنقص كذلك من اختطار فشل القلب، والفشل الكلوي واحتمال الخرف. يسهل في التجارب الفردية إيضاح المنافع العلاجية في الوقاية من السكتة، لأن منحنى العلاقة ما بين اختطار السكتة وضغط الدم يكون تقريباً ذا انحدار حاد أكثر مرتين من احتشاء عضل القلب. يخبرنا ذلك بأنه لا يوجد اختطار نسبي من احتشاء عضل القلب الناتج عن فرط ضغط الدم، ولكن يتطلب الإنقاص الكبير من الاختطار المطلق لاحتشاء عضل القلب الانتباه إلى فرط كوليستيرول الدم بالإضافة لفرط ضغط الدم[31].

تستمر المعالجة طوال العمر في فرط ضغط الدم الأساسي، إذ يؤدي توقف المعالجة إلى استرداد فوري لضغط الدم السابق للمعالجة. واذا لم يحدث ذلك، فيجب الاشتباه بالتشخيص الأصلي لفرط ضغط الدم، الذي يجب أن لا يشخص ما لم يكن ضغط الدم مرتفعاً على الأقل في ثلاث مناسبات على مدى ثلاثة شهور.

إن *الاختطار* النسبي لفرط ضغط الدم ومنافع معالجة

---

[30] تتوافر دلائل إرشادية لجمعية فرط الدم البريطانية ملخصة من المجلة الطبية البريطانية أو على الإنترنت على الموقع BMJ http ://www.bhsoc.org .1999 319: 630 – 635

[31] يعزى الاختطار النسبي إلى ازدياد احتمال اصابة المرضى بالمضاعفات مقارنة مع المرضى من العمر نفسه والجنس نفسه وذوي الضغط الدموي السوي. بينما يرجع الاختطار المطلق إلى عدد المرضى من 100 مريض من العمر نفسه والجنس نفسه والضغط الدموي، الذين يتنبأ بإصابتهم بمضاعفة في السنوات العشرة التالية.

الحالة عند المسنين تكون أقل مقارنة مع من كان عمرهم أقل من 65 عاماً، ولكن تكون عوامل *الاختطار* المطلق والمنافع أكبر. وبالنظر إلى الخيار الكبير المعطى للمعالجات المتاحة، فلم يتمكن الأطباء من تحسين جودة الحياة الأمر الذي جعله عذراً لعدم معالجة فرط ضغط الدم عند المسنين. يجب أن تكون جرعات البدء starting dose عند المسنين بمقدار النصف غالباً، وبانتظار بينة أخرى قد يقبل أن يكون إنقاص ضغط الدم بحيث يكون هدفاً أقل تحدياً.

يتضح أن التأثيرات الضائرة للمعالجة تعدُّ هامة عند عدد كبير من المرضى الذين يجب معالجتهم لتحقق كسباً عند بعضهم الآخر، ويعد ذلك ملمحاً بارزاً لاستعمال الأدوية للوقاية من المرض.

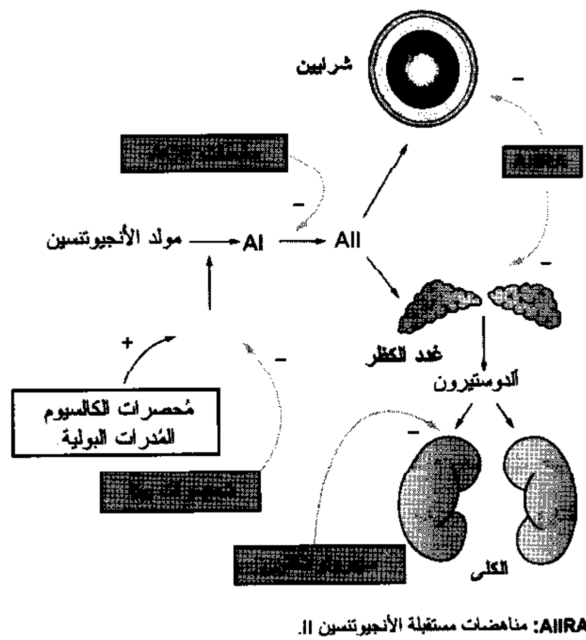
مبادئ المعالجة الخافضة لضغط الدم
PRINCIPLES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

قد تكون التدابير العامة كافية لضبط الحالات الخفيفة:

- السمنة: إنقاص السمنة.
- الكحول: التوقف عند الحدود الموصى بها (مثل 14 وحدة/ أسبوعياً عند النساء، 21 وحدة/أسبوعياً عند الرجال).
- إيقاف التدخين.
- النظام الغذائي: القيمة المثبتة بإنقاص ضغط الدم القصير الأمد تكون بإنقاص مدخول الدهن، وزيادة الفاكهة والخضر والألياف[32] وهناك بعض المنفعة الإضافية من إنقاص المدخول من الملح: باجتناب الطعام المملح جداً، وحذف الملح المضاف من الطعام الطازج.
- المعالجة الاسترخائية relaxation therapy: تعدُّ محفزاً ذا قيمة عند المصابين بفرط ضغط الدم الحدي.

المعالجة الدوائية DRUG THERAPY

قد ينقص ضغط الدم بواحد أو أكثر من الأفعال الموجودة بالقائمة في بداية هذا الفصل إن العدد الكبير لأصناف الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم تنقص بأسلوب تناقضي إمكانية الانتقاء العشوائي للدواء الأفضل عند المرضى بأسلوب فردي. يمكن أن يقسم المرضى والدواء إلى مجموعتين بالاعتماد على حالة الرينين Renin status وتأثير الدواء عليه (الشكل 1.23). النمط 1، أو المرضى ذوي الرينين العالي، هم القوقازيون الأصغر سناً (العمر < 55)، والذين يستجيبون بدرجة أفضل لمُحصر β أو لمثبط ACE. يشكل النمط الثانـــي، المرضى ذوي الرينين المنخفض الذين يُرجح أن تكون المُدرات البولية ومُحصرات قنوات الكالسيوم لديهم فعّالة كعوامل مفردة Single agents.



الشكل 1.23: تأثيرات الأدوية على جملة الرينين – أنجيوتنسين (A11RA: مناهضات مستقبلة الأنجوتنسين II)

لما كان كل دواء يفعل بآلية أو اثنتين لضبط ضغط الدم، فإن العوامل التـــي لا تتأثر بالمعالجة الدوائية الأحادية تكون مسؤولة عن التلاؤم (آلية الاستتباب)، وتقابل التأثير المفيد وتعيد إلى الحالة السابقة. ثمة آليتان رئيسيتان للتلاؤم أو التحمل هما:

1. *ازدياد حجم الدم*: يحدث هذا بأي دواء قد ينقص المقاومة المحيطية (ازدياد الحجم داخل الوعاء) أو نقص نتاج القلب (نقص الجريان الكبيبـــي) الناجم عن تفعيل جملة الرينين–

[32] DASH – Sodium Collaborative Research Group 2001 Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. N Engl J Med 344: 3 – 10.

أنجيوتنسين. وتكون النتيجة ارتفاع نتاج القلب وضغط الدم. يمكن الوقاية من هذه المعاوضة بإضافة مدر بولي بتوليفة مع الدواء الآخر.

2. *منعكسات مستقبلات الضغط*: يثير انخفاض ضغط الدم نشاط منعكس الجملة الودية مسبباً ازدياد المقاومة المحيطية وازدياد النشاط القلبـــي (سرعة وقلوصية). لذا عندما تثبت صعوبة ضبط ضغط الدم العالي وعندما تستعمل عدد من الأدوية الخافضة لضغط الدم بأسلوب توليفي combination يجب أن تفعل الأدوية المختارة على ثلاث مُحددات رئيسية لضغط الدم، والتـــي تدعى:

- حجم *الدم*.
- *المقاومة المحيطية*.
- *القلب*.

إنّ مثل هذه التواليف سوف:

- تزيد نجاعة خفض ضغط الدم من خلال ممارسة أفعال على ثلاثة نقاط مختلفة من الجهاز القلبـــي الوعائي.
- تقلّل من التأثيرات الاستتبابية المقابلة بحصر التبدلات المعاوضة في حجم الدم، والتوتر الوعائي والوظيفة القلبية،
- تقلّل التأثيرات الضائرة بالسماح باستخدام جرعات صغيرة من كل دواء إذ يفعل كل منها في مقر مختلف ويمتلك تأثيرات غير مرغوبة مختلفة.

يعدُ نقص ضغط الدم بالجرعة الأولى الآن غير شائع، ويحدث بدرجة رئيسية بالأدوية التـــي تعمل على الأوردة (مُحصرات المستقبلة ألفا الأدرينية، مثبطات ACE) عندما يختل تفعيل منعكس الضغط baroreflex كما يحدث عند كبار السن أو عند تقلص الحجم داخل الأوعية بعد استعمال المُدرات البولية.

معالجة فرط ضغط الدم

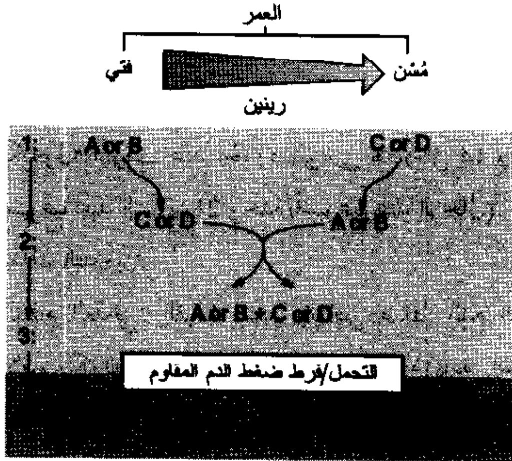
TREATING HYPERTENSION

إنّ التدبير البسيط هو الاستمرار بتطبيق الدلائل الارشادية[30] لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية 1999، بالترسيمة المصورة في (الشكل 2.23)[33].

1. يستعمل مُحصر β أو مدر بولي ثيازيدي كخط علاجي أولي اعتماداً على عمر المريض، ما لم يكن هناك سبب يجبر على اجتناب هذه الأدوية (مثل الربو، أو النقرس على التوالي). إذا كان الدواء الأول فعالاً ولكن غير متحمل يبدل إلى دواء آخر من هذين الزوجين: مثبط ACE (أو AIIRA) بدلاً من مُحصر β، مُحصر الكالسيوم بدلاً من مدر البول.
2. اذا لم يضبط ضغط الدم خلال 4 أسابيع بالخط الدوائي الأول يستبدل بدواء من الزوج الآخر مثل: يستبدل مدر البول الثيازيدي بمُحصر بيتا أو العكس بالعكس.

AB/CD، قاعدة توخي الأمثل في المعالجة المضادة لفرط الضغط

(AB/CD = مثبط ACE، مُحصر بيتا/محصر الكالسيوم، مدر)



الشكل 2.23: ترسيمة تصاعدية لمعالجة فرط ضغط الدم. A: مثبط ACE B: مُحصر مستقبلة β الأدرينية، C: مُحصر قناة الكالسيوم؛ D : مدر بولي.

3. إذا لم يضبط ضغط الدم، يجب إضافة عامل ثانـــي، باستعمال زوج معاكس إلى الدواء الأول، مثلاً، إذا كان المريض يستعمل مثبط ACE يضاف مُحصر قنوات الكالسيوم أو مدر بولي ثيازيدي (A + C أو A + D)، إذ سينبه التوسع الوعائي أو المدر البولي جملة الرينين أنجيوتنسين

[33] Dickerson J E C et al 1999 Lancet 353: 2008 – 2013 .

ويحول فرط ضغط الدم غير المعتمد على الرينين إلى فرط ضغط دم معتمد على الرينين. تترافق التوليفة A + B مع ازدياد اختطار السكري ويجب اجتنابها عند المرضى المختطرين (السمنة، التاريخ العائلي). عادة ما تنتج التواليف B + A أو D + C تأثيراً جمعياً على ضغط الدم.

4. إذا كان ضبط ضغط الدم غير كاف بالمعالجة المزدوجة، فإن D + C + A يعَدُّ التدبير الثلاثي المثالي.

4a. عند الحاجة إلى معالجة إضافية، يعدُّ حصار – ألفا فعّالاً من هذه المرحلة بحصار المكون المضيق للأوعية لمنعكس الضغط استجابة لبعض الأدوية الأخرى.

قد يحتاج عدد صغير من المرضى الرجوع إلى الصنف الدوائي الأقدم مثل المينوكسيديل Minoxidil (قد يعطى أيضاً مدر البول العروي ومُحصر β لحصر احتباس السوائل الوخيم وتسرع القلب) أو الميثيل دوبا Methyldopa.

5. إنّ المرضى الذين يبقى ضغط دمهم أعلى بكثير من الهدف بالمعالجة الثلاثية، ربما يكون فرط ضغط الدم لديهم حساساً للألدوستيرون ويستجيبون جيداً *للسبيرونولاكتون*. تكون هذه المشاركة فعالة خاصة مع الجيل الثانـي من مناهضات مستقبل الأنجيوتنسين 2 (AIIRA) (فعل *Irbesartan* أو *Candesartan*).

المعالجة والوخامة Treatment and severity

يكفي دواء مفرد لمعالجة فرط ضغط الدم الخفيف. إن ضغوط الدم المستهدفة <140/<85 المقترحة من قبل جمعية فرط ضغط الدم البريطانية سوف تزيد نسبة المرضى الذين يحتاجون لدوائين أو أكثر. يجب معالجة معظم المصابين بفرط ضغط الدم الوخيم بتدبير تدريجي (كما سبق)؛ ثمّة بعض الاستطبابات النادرة التـي يكون فيها إنقاص ضغط الدم بسرعة كبيرة ضرورياً. ويعدُّ ذلك هاماً، إذ تُقيِّم نجاعة وتحمُّل الأدوية إفرادياً عند كل مريض.

الرصد MONITORING

يجب رصد ضغط الدم من قبل الطبيب والممرضة الاختصاصية (ذات أهمية خاصة عند المسنين) وأحياناً يُرصد الضغط من قبل المرضى. يمكن رصد ضغط الدم رصداً جوّالاً لمدة 24 ساعة (ABPM) مع ازدياد عدد الجهاز devices نصف الأتوماتيكية ولكنها غالية الثمن أيضاً، ولا يمكن التوصية بها لمعظم المرضى. تتكهن مراقبة ضغط الدم لمدة 24 ساعة بنتيجة أفضل من عيادة ضغط الدم ولذا فهي مفيدة في حال الحاجة إلى المعالجة الصعبة جداً أو عند المرضى المرتفعي الاختطار. إن الرصد المنـزلي يقدم بديلاً أرخص ويقدم مقياس ضغط الدم المصدوقية Validated. تعدُّ المراقبة المعصمية سهلة الاستعمال ولكن لا يعول عليها للأسف عند المرضى الذين يتلقون معالجة دوائية.

المُدرات البولية والبوتاسيوم Diuretics and potassium

تستنفد المُدرات البولية المُفقدَة للبوتاسيوم (Kaliuretic) المستعملة في فرط ضغط الدم بوتاسيوم الجسم بنسبة 15% – 10. لا يتطلب الأمر اعطاء كلوريد البوتاسيوم روتينياً، ولكن سيحدث أحياناً نقص بوتاسيوم الدم (مما يزيد الشك بمتلازمة كون CONN). قد يحتاج المرضى غير المصابين بالمضاعفات إلى الرصد إذا استعملت جرعات منخفضة لديهم، أي ليس أكثر من 2.5 ميلي غرام من البندرفلوازيد (بندروفلوميثازيد). يجب مراقبة المرضى السريعي التأثر مثل المسنين من أجل فقد البوتاسيوم بعد 3 أشهر، وبعد ذلك كل 6 – 12 شهراً. تفضل عموماً المُدرات البولية المثبِّتة للبوتاسيوم (amiloride) بتوليفة ثابتة الجرعة مع الثيازيد (CO-amilozide) أكثر من استعمالَ مدر بولي ثابت الجرعة ومستحضرات كلوريد البوتاسيوم (أغلب الإضافات تكون غير كافية، النموذجي 8 ميلي مول من KCL).

إن لتضبيط توازن البوتاسيوم أهمية خاصة اذا كان المريض يتناول الديجوكسين digoxin أيضاً (يؤيد نقص بوتاسيوم الدم فعل الديجوكسين). وبسبب اختطار فرط بوتاسيوم الدم، عادة ما يجب اجتناب الأميلوريد amiloride عند المرضى الذين يتناولون مثبطات ACE ما لم تكن وظيفة الكلية طبيعية.

الامتثال (المطاوعة) Compliance تشكل المعالجة بأدوية متعددة مشكلة هامة في مطاوعة المرضى. ولما كانت المعالجة سوف تكون دائمة فإنه من المفيد محاولة إيجاد التدبير الأفضل

لكل مريض على نحو فردي. سوف تكون جرعة وحيدة يومياً مثالية ولتحصيل ذلك تستعمل مستحضرات ذات اطلاق مستمر بتوليفة ثابتة الجرعة. تتضمن الأمثلة: Tenoric (أتينولول + كلورتاليدون) Tenif (أتينولول + نيفيديبين) وZestoretic (ليزينوبريل + هيدروكلوروثيازيد).

المعالجة الاسعافية لفرط ضغط الدم

TREATMENT OF HYPERTENSION EMERGENECIES

لا بدَ من تمييز الظروف الثلاثة التـي توجد منفصلة أو مشتركة – راجع مبيان فين Venn Diagarm (الشكل 3.23)[34] الذي يؤكد على ما يلي:

- لا يعدُ *فرط ضغط الدم* الوخيم بحد ذاته استطباباً ملحاً (أو كبيراً) لإنقاص ضغط الدم.
- أحياناً قد يتطلب ضغط الدم (BP) القيام بتخفيضه إسعافياً (عاجلاً) ولو كان فرط ضغط الدم غير وخيم، خاصة عندما يرتفع ضغط الدم بسرعة.
- نادراً ما يتطلب الطور المتسارع لفرط *ضغط الدم* (الخبيث) إلى الإنقاص، ويجب أن يعدَّ بدلاً من ذلك استطباباً لإنقاص ضغط الدم ببطء خلال بضعة أيام.

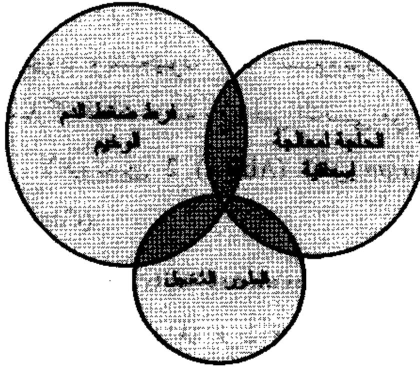
نادراً ما يكون هناك *استطباب لإنقاص ضغط* الدم الفوري وتتضمّن هذه الحالات:

- اعتلال الدماغ بفرط ضغط الدم (تتضمن الارتعاج eclampsia).
- فشل البطين الأيسر الحاد (الناتج عن فرط ضغط الدم).
- أم الدم المسلخة.

[34] ج فين J.venn (1834 – 1923) فيلسوف إنكليزي تبنـى طريقة متباينة diagrammatic لايضاح المقترحات بالدوائر الشاملة والاستثنائية (القاموس الوطنـي للسيرة الذاتية). إن أي حَج طبـي إلى كامبردج حيث كان "فين" يعمل، يجب أن يذهب إلى غونفيل وكلية كيوس (سميت باسم مؤسسها، دكتور كيوس، طبيب في محكمة تودور، والرئيس الأول لكلية لندن، في القرن السادس عشر)، لأن نوافذ الزجاج الملونة تحتفل بدوائر فين Venn، ويستطيع الزائر أن يرى صورة الطبيب الشهير كيان، ويليام هارفي.

يجب أن ينقص ضغط الدم، في هذه الحالات، خلال مساق علاجي Course من ساعة واحدة. عند المصابين بأم الدم المسلّخة dissecting aneurysm حيثما قد يكون ضغط الدم لديهم طبيعياً تماماً قبل التسليخ، يكون هدف ضغط الدم هو 70/110 ميلي متر زئبق. وخلافاً لذلك حتـى التخفيض القليل للضغط سيؤدي عادة إلى التخلص من الحالة الطارئة.

فرط ضغط الدم المتسارع Accelerated phase الذي سُميَ سابقاً بفرط ضغط الدم الخبيث لأن نقص معالجته يعدُ نذيراً بالموت بعد سنة واحدة من التشخيص. يتميز باثولوجياً بنخر شبيه الفبرين fibrinord necrosis في الشرايين الصغيرة. يعدُ فقد التنظيم الذاتـي للدوران الدماغي والكلوي عاقبة هامة، إذ إنّ أي إنقاص في ضغط الدم سوف يسبب انخفاضاً نسبياً في إرواء هذه الأعضاء. ولابدَّ من عدم إنقاص ضغط الدم الانبساطي أكثر من 20 ميلي متر زئبق في اليوم الأول من المعالجة. وتجاهل هذا يعدُ اختطاراً لاحتشاء الدماغ.



الشكل 23.3: مبيان فين Venn يوضح تقاطع ثلاث حالات سريرية متراكبة محددة في النص

المعالجة Treatment تكون المعالجة، ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، في كل دوائر مبيان فين Venn *بحصار بيتا β- blockade* مثل الأتينولول atenolol 25 أو 50 ميلي غرام فموياً. يجب أن يضاف موسعٌ للأوعية في الحالات الإسعافية وريدياً.

والأفضل نظرياً إعطاء تسريب وريدي لموسع الأوعية أي النتروبروسيد nitroprusside ولكنه بديل غير عملي. يجب عدم استعمال موسع الأوعية في أم الدم المسلخة ما لم يعط

المرضى حاصراً لبيتا إذ أنَّ أي زيادة في السرعة ترفع الضربة النبضية pulse stroke على نحوٍ غير مرغوب فيه. يقدم اللابيتالول طريقة ملائمة لمعالجة جميع المرضى ضمن الدوائر الثلاثة (ما عدا المصابين بالربو). تستخدم المعالجة الملائمة إما حقناً أو عن طريق الفم ولا تعدُ أكثر فعالية لذا يجب إشراكها مع مستحضر ذي فعل مديد من النيفيديبين فموياً، وذلك عندما يُتطلب إنقاص أكثر لضغط الدم.

يجب استعمال الجرعات المنخفضة من جميع الأدوية الخافضة لضغط الدم المستعملة حديثاً أو في حال اختلال الوظيفة الكلوية.

يجب البدء بالمعالجة الصائنة الفموية لفرط ضغط الدم الوخيم في الحال اذا أمكن ذلك، نادراً ما يكون ضرورياً استعمال المعالجة حقناً لأكثر من 48 ساعة.

فرط الضغط أثناء الحمل

PREGNANCY HYPERTENSION

تحسن المعالجة الفعّالة لفرط ضغط الدم المحرض بالحمل من البُقيا الجنينية والفترة المحيطة بالولادة. ثمة نقص في البيِّنة التجريبية السريرية التـــي تحبذ دواءً على آخر بدلاً من ذلك. يعكس استعمال الدواء مدة الاستعمال الطويلة دون ضرر واضح للجنين. لذا لا يزال الميثيل دوبا Methyldopa الخيار الدوائي عند العديد من الأطباء المولدين[35] تعدُ مُحصرات قنوات الكالسيوم (خاصة النيفيديبين) من أدوية الخط الثانـــي الشائعة، يعدُ الهيدرالازين مُحصر -β لاجتناب تسرع القلب المزعج. غالباً ما تكون مُحصرات -β (لابيتالالول والاتينولول) فعّالة وهي أدوية الاختيار في الأثلوث الثالث من الحمل؛ ثمة بيِّنة سردية anecdotal evidence تشير إلى تأخر النمو باستعمال مُحصر بيتا في الأثلوث الأول والثانـــي من الحمل. تنقص المُدرات البولية من فرصة تطور ما قبل الارتعاج pre-eclampsia ولكن يتجنب استعمالها من أجل ما قبل الارتعاج لأنَ المريضات يكنَّ مصابات مسبقاً بتقلص في الحجم الدورانـــي. تعدُ مثبطات ACE (بالنتيجة مناهضات مستقبل الأنجيوتنسين ATI) من موانع الاستعمال المطلقة خلال الحمل، لأنها تسبب موت الجنين ولاسيّما في الأثلوث الأوسط من الحمل. لا توجد بينة نهائية بأن مثبطات ACE – أو أي من الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة ماسخة، والنساء اللواتـــي يصبحن حوامل أثناء تناول هذه الأدوية يجب أن يشعرن بالأمان، ولكن يجب أن يوقفن مثبط ACE أو مناهض مستقبلة ATI أيضاً.

يسبب ارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية (ما قبل الارتعاج) في مضاعفات الحمول، وقد تصل إلى نوبة الارتعاج، التـــي تعدُ السبب الرئيسي للوفيات عند الأم والطفل. تقوم سلفات المغنيزيوم Magnesium sulphate بتخفيف اختطار الترقي إلى الارتعاج بمقدار النصف (يعطى نموذجياً 4 غرامات وريدياً على مدى 5 – 10 دقائق ثم تتبع بغرام واحد كل ساعة تسريباً وريدياً لمدة 24 ساعة بعد آخر نوبة)[36]. إذا أصيبت المرأة بنوبة واحدة (تعالج بالديازيبام) ثم التدبير بالمغنيزيوم الذي يعلو على الديازيبام والفينتوين في الوقاية من نوب أخرى[37].

قدم تقرير عن استعمال الأسبرين بجرعة منخفضة في دراسات باكرة بأنه ينقص من مرحلة ما قبل الارتعاج عند النساء المختطرات ولكن تحليل ميتا meta-analysis الحديث لم يدعم هذا. لذا لا يُحبذ استعمال الأسبرين روتينياً.

التآثرات غير المرغوبة مع الأدوية الخافضة لضغط الدم

NWANTED INTERACTIONS WITH ANTIHYPERTENSIVES DRUGS

وُصفت التآثرات النوعية عند ذكر الأدوية الفردية. وأمّا ما يلي فهو *أمثلة عامة* حول هذه المجموعة المتنوعة من الأدوية.

الكحول Alcohol يعدُ العامل المساهم الأشيع، بل هو

[35] ميثيل دوبا: Methlydopa: تظهر الدراسات المتابعة وجود اعتلال فكري عند الأطفال حتى عمر 7.5 سنوات (راجع، من أجل الأتينول، Butters L 1990 British Medical Journal 301: 587.

[36] The Magpie Trial Collaborative Group 2002 Lancet 359: 1877 – 1890.

[37] The Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Which anticonvulsant for womem with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 345: 1455 – 1463.

سبب في فرط ضغط الدم، ويجب دائماً أخذه بعين الاعتبار كسبب في الاستجابة للمعالجة أو فشلها (قد يفيد قياس غاماغلوتاميل ناقلة الأمين γ-glutamyl transpeptidase والحجم الكريوي الوسطي للكرية الحمراء).

تخليق البروستاغلاندين Prostaglandin: توهن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) مثل الاندوميثاسين التأثير الخافض لضغط الدم لمُحصرات المستقبلة β الأدرينية وللمُدرات البولية، ربما بتثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية. قد يكون هذا التأثير هاماً عند استعمال المدر البولي من أجل فشل *البطين الأيسر الوخيم*.

التثبيط الإنزيمي Enzyme inhibition يثبط السيبروفلوكساسين ciprofloxacin والسيميتيدين الاستقلاب الكبدي لمُحصرات المستقبلة β بيتا الأدرينية الذوّابة بالشحم مثل ميتوبرولول metoprolol واللابيتالول، والبروبرانولول، فتزيد من تأثيراته وقد يسبب الميثيل دوبا methyldopa مع مثبط أكسيداز أحادي الأمين MAOI الإثارة والهلاوس.

المُناهَضَة الفارماكولوجية pharmacolgical antagonism قد تؤدي محاكيات الودي مثل الأمفيتامين amphetamine والفينتولامين phentolamine (الموجودة في مفقدات الشهية أي المقهمات وعلاجات الزكام والسعال) إلى فقدان التأثير الخافض لضغط الدم، ويؤدي في الحقيقة إلى تفاعل فرط ضغط الدم عندما يؤخذ من قبل مريض يأخذ مسبقاً مُحصر مستقبلة B الأدرينية، نتيجة عدم معاكسته unopposed بتنبيه ألفا الأدرينية.

التخدير الجراحي Surgical anaesthesia قد يؤدي التخدير الجراحي إلى انخفاض سريع في ضغط الدم عند المرضى الذين يتناولون خافضات ضغط الدم، ويجب عدم تبديل المعالجة الخافضة لضغط الدم بأسلوب روتيني قبل الجراحة، رغم أنه من الواضح أنها قد تسبب مضاعفات للرعاية أثناء العملية وبعدها. يجب أن يعلم تقني التخدير بذلك.

الوظيفة الجنسية والأدوية القلبية الوعائية

Sexual function and cardiovasclar drugs

تتداخل جميع الأدوية مع النشاط الوُدي المستقل بما فيها المُدرات البولية، التي ربما تتداخل مع الوظيفة الجنسية عند الذكر التي يعبر عنها بفشل الدفق أو صعوبة استمرار النعوظ. تؤكد التجارب الغُفل ذات الشواهد placebo-controlled trials مع ذلك على أنه عَرَض شائع عند الذكور غير المعالجين (يقترب أحياناً إلى 20 – 30%). ربما يترابط فرط ضغط الدم أيضاً مع ازدياد اختطار خلل الوظيفة الجنسية إذ يعدُ فقد إنتاج أكسيد النتريك NO من البطانة الوعائية ملمحاً مبكراً للفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض. إنَّ وضع اللوم على الدواء الخافض لضغط الدم غير صحيح في أغلب الحالات، ولاسيما الأدوية من الفئات الجديدة. لقد ذكرت التقارير بأن مُحصرات قنوات الكالسيوم ومثبطات ACE ومناهضات مستقبل (AT_1) انجيوتنسين II جميعها لا تختلف عن الغفل من حيث معدلات خلل الوظيفة الجنسية. أما في حال استدامة الأعراض مع هذه الأدوية فيجب البحث عن الأسباب الأخرى، ولابدَّ من الإصغاء للمريض وطمأنته بأنه ليس من الضروري أن يلوم الدواء، يعدُ الخلل الوظيفي الجنسي كتأثير دوائي ضائر سبباً فعّالاً لفشل المطاوعة، يمكن استعمال السيلدينافيل Sildenafil (فياغرا Viagra) بمأمونية عند المرضى الذين يأخذون أحد الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة الاستعمال.

إضافة للاهتمامات حول الإنجاز الجنسي عند المصابين بفرط ضغط الدم المعالجين، فقد يكون هناك قلق حول اللياقة بحد ذاتها في محاولة الاتصال. يكون الخطر الحقيقي المحتمل هو العمر Age والتزامن مع مرض الشريان التاجي.

الاتصال الجنسي والجهاز القلبي الوعائي

SEXUAL INTERCOURSE AND THE CARDIOVACULAR SYSTEM

يترافق الاتصال الجنسي مع هزة الجماع orgasm بتبدلات فيزيولوجية سريعة عابرة مثل تسرع القلب يصل حتى 180 ضربة/ دقيقة، أي بزيادة أكثر من 100 ضربة/دقيقة قد يحدث بدقيقة واحدة. قد يرتفع الضغط الدموي الانقباضي إلى 120 ميلي متر زئبق والانبساطي إلى 50 ميلي متر زئبق. قد تترافق هزة الجماع بضغط عابر 230 – 130 ميلي متر زئبق حتى

عند الأفراد ذوي الضغط الدموي السوي. قد تحدث شذوذات في مخطط كهربية القلب ECG عند الأصحاء من الرجال والنساء. قد تزداد سرعة التنفس إلى حوالي ضربة 60/ دقيقة.

يفضل التكهن بأن مثل هذه التبدلات قد توحي بالمرض لغير السليم (مع فرط ضغط الدم، أو الذبحة الصدرية، أو ما بعد احتشاء عضل القلب). تحدث الوفيات المفاجئة خلال فترة قصيرة من الاتصال الجنسي أو بعده (رجفان بطيني أو نزف تحت العنكبوتية)، وعادة ما يحصل في ظروف سرية، مثلاً في مخدع العشيقة، أو عندما يكون هناك علاقة ما بين رجل مسن وامرأة فتية، رغم أن هذا يعكس تحيز bias الصحافة فقط. ذكرت التقارير في سلسلة واحدة، بأن مجموع الوفيات 0.6% تعزى إلى الاتصال الجنسي وحوالي نصف الوفيات يكون المرض القلبي موجوداً سابقاً.

من الواضح أنه من غير المرغوب عند المريض المسن المصاب بمرض قلبي تاجي أن يطمح ليكون بمستويات ديناميكية دموية سهلة المنال كما هو اليافع.

ثمة بضعة سجلات عن الوفيات القلبية الوعائية المفاجئة بين النساء تحت هذه الظروف. اذا كان هناك اهتمام كبير حول الإجهاد القلبي الوعائي (فرط ضغط الدم، أو اضطراب النظم) خلال الاتصال الجنسي في كلا الجنسين، فقد تبرر جرعة لابيتالول قبل ساعتين من الممارسة الجنسية (مع مراعاة المعالجة الأخرى المستعملة مسبقاً). لقد لوحظ أن المرضى الذين يأخذون مُحصر بيتا باستمرار للوقاية من الذبحة تناقص لديهم ذروة سرعة القلب خلال الجماع من 122 إلى 82 ضربة/دقيقة.

يجب أن يستعمل المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية أيضاً ثلاثي نترات الغليسيريل أو ثنائي نترات الايزوسوربيد المعتاد للوقاية قبل الاتصال الجنسي بعشر دقائق. ويجب أن يُحذّروا من التآثر المميت الكامن للسيلدينافيل sildenafil (Viagra) مع النترات nitrates (راجع الفصل 26).

الملخص

- تتطلب معالجة كل من فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية أدوية تنقص من عمل القلب إما على نحو مباشر أو بخفض المقاومة الوعائية المحيطية.
- يفعل إحصار بيتا على نحو رئيسي بإنقاص نتاج القلب، ويفعل حصار قنوات الكالسيوم على نحو انتقائي على التوسيع الشرياني، وقد يستعملان في كلا الحالين.
- تعد موسعات الأوعية الأخرى ملائمة وتفضل في فرط ضغط الدم (مثبطات ACE، مضاهئات مستقبل AT_1 أنجيوتنسين ومُحصرات مستقبلة ألفا الأدرينية) أو في الذبحة (النترات).
- تتطلب معالجة احتشاء عضل القلب حالات الخثرة Thrombolysis، والأسبرين، وحصار المستقبلة β الأدرينية بأسلوب حاد، يستمر الدواءان الأخران لمدة سنتين على الأقل كوقاية ثانوية من أي احتشاء عضلي قلبي آخر.
- تتضمن الخطوات الأخرى الهامة في الوقاية الثانوية مثبطات ACE والستاتينات Statins عند المرضى الانتقائيين المصابين بفشل قلبي وفرط كوليستيرول الدم على التوالي.

فرط ضغط الدم الرئوي
Pulmonary Hypertension

تحدد المعالجة حسب السبب المُستَبْطِن. عندما تكون الحالة ثانوية لنقص التأكسج Hypoxia المرافقة للداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD، فإن المعالجة المديدة بالأكسيجين تُحسِّن الأعراض والإنذار؛ تكون مضادات التخثر أساسية عندما يكون السبب صمّات رئوية pulmonary emboli متعددة.

فرط ضغط الدم الرئوي الأولي: قد يعطي الفيراباميل Verapamil منفعة أعراضية، وكذلك التسريب الوريدي المستمر للبروستاغلاندين. توحي البينة بأن الإندوثيلين endothelin، وهو مضيق وعائي داخلي المنشأ قوي، قد يؤدي دوراً ممرضاً، وقد يحسِّن البوسنتان bosentan وهو مناهض لمستقبلة الإندوثيلين تَحَمُّلَ الجهد. يوصى بزرع القلب والرئة عند المرضى الفتيان.

ورم القواتم Pheochromocytoma

عادة ما ينشأ هذا الورم ذو النسيج الأليف للكروم

chromaffin في لب الكظر، ويفرز *النورأدرينالين* بصفة أساسية، ولكن يفرز أيضاً كميات متغيرة من *الأدرينالين*. وترتبط الأعراض بذلك. قد يكون فرط ضغط الدم مستمراً أو متقطعاً. إذا كان الورم يفرز النورأدرينالين فقط، الذي ينبه مستقبلات ألفا وبيتا -1، فيترافق ارتفاع ضغط الدم مع بطء قلبـــي انعكاسي ناتج عن تفعيل مبهمي، وهذا كاف للتغلب على تأثير تنبيه مستقبل بيتا -1 المؤثر في الميقاتية القلبية. يفيد التعرف على بطء القلب خلال زمن الأعراض المحرضة بالكاتيكولامين (مثل القلق، والرعاش والتعرق) في تيقظ الطبيب وتنبيهه إلى هذا العرض النادر المحتمل؛ يقترن التفعيل العصبـــي الودي الفيزيولوجي مع السحب المبهمي، ويسبب تسرعاً قلبياً. إذا كان الورم يفرز الأدرينالين الذي ينبه مستقبلات ألفا، β_1 وβ_2 الأدرينية، فإن ضغط الدم وسرعة القلب يتبدلان بموازاة ذلك. لأن تنبيه المستقبلة β_2 الموسعة للأوعية في شرايين المقاومة توهن من ارتفاع ضغط الدم الانبساطي، ويكون تفعيل المبهم غير كاف، وهذا يقابل تأثير توليفة لمستقبلتـــي β_1 وβ_2 على الميقاتية chronotropic القلبية.

اختبارات تشخيصية Diagnostic tests تتضمن قياسات مستقبلات الكاتيكولامين في البول المتبوعة بقياس تراكيز الكاتيكولامين في الدم، عندما تكون نتائج البول ملتبسة أو عالية. إنّ تداخل التقنيات التحليلية العصرية مع الأدوية والنظام الغذائي أقل ازعاجاً مما سبق. قد تبدل الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم تراكيز الكاتيكولامينات (خاصة عند الذين يتحرض لديهم النشاط الودي بطريقة انعكاسية، مثل موسعات الأوعية). قد تحدث حينها نتائج إيجابية كاذبة وقد خضع المرضى في السابق لعمليات[38] غير ضرورية بسبب ذلك.

تتوافر أنواع من الاختبارات الفارماكولوجية الآن. ويفضّل إنجازها في وحدات متخصصة لاجتناب النتائج الخاطئة، مثل اختبار كبت الكلونيدين، وتعدُّ اختبارات التحريض خطيرة. ينبه ورم القواتم أيضاً إفراز نوب فرط ضغط الدم وإحداثها بالميتوكلوبراميد أو بأي دواء يطلق الهيستامين (الأفيونيات، الكورار، تريميثافان). يجب البحث دائماً عن بينة كيميائية حيوية تسبق النعقب الشعاعي للورم. يعدُّ قياس الأدرينالين البلازمي المضبوط قيِّماً في تحديد ما إذا كان الورم في الكظر أم خارج الكظر، إذ تستطيع أورام الكظر فقط أن تخلق الأدرينالين. لأن الإنزيم الذي يعمل على أمثلة (ميثلات methylates) النورأدرينالين إلى أدرينالين يحتاج لأن يتحرض بتركيز الكورتيزول الذي يكون أعلى من التركيز الطبيعي الدورانـــي. يوجد مثل هذا التركيز في غدة الكظر الطبيعية بوساطة الدوران قبل الشعيرات من قشر الكظر إلى لب الكظر. يحدث تمزيق مترق عند نمو الورم، إذ قد تتوقف الأورام الكظرية الكبيرة عن إفراز الأدرينالين.

ضبط ضغط الدم Control of blood pressure قبل الجراحة أو عندما لا يستطاع نزع الورم بحصار المستقبلة ألفا الأدرينية التـــي تعكس التضيق الوعائي. قد يتطلب حصار بيتا أيضاً للتحكم بتسرع القلب عند المصابين بأورام مفرزة للأدرينالين. إذ يميل الأدرينالين المفرز كما شرح سابقاً إلى الانخفاض عند تضخم الأورام، عادةً ما لا يكون تسرع القلب مشكلة رئيسية. قد لا يقنِّع البدء بالمعالجة بأحد مُحصرات ألفا تسرع القلب إذ لم يعد هناك تفعيل مبهمي محرض لمستقبلة الضغط مقابل تنبيه مستقبلة بيتا في القلب. يجب عدم الانفراد مطلقاً بإعطاء مُحصر مستقبلات بيتا فقط، لأن إلغاء التأثيرات

[38] يجب عدم تجاهل الاختبار الإيجابي من ناحية أخرى. إذ طُلب من مخبر الكيمياء السريرية في المشفى في عام 1954 البدء بالمقايسة البيولوجية biological assay للكاتيكولامينات catecholamines في البول. اختبر رئيس المخبر بول موظفي المخبر للحصول على مجال مرجعي reference range للمقايسة. كانت جميعها سلبية ما عدا عينة بوله التـــي كانت إيجابية بقوة. كان يشعر بأنه بحالة جيدة فيما يتعلق بالنتيجة التـــي بينها الاختبار الناقص النوعية. أصبح مقياس التألق fluorometric assay متاحاً بعد سنتين. اختبرت أبوال urines موظفي المخبر ثانية وكانت النتائج نفسها. وكان رئيس المخبر لا يزال يشعر على نحو جيد، وقرر أن يستشير زميله الطبيب physician colleague، بعد عدة أيام وقبل الاستشارة كان يقرأ الصحيفة بهدوء في منزله عند المساء عندما أصيب باحتشاء دماغي مميت fatal cerebral infarction. كشف فتح الجثة autopsy وجود ورم القواتم phaeochromocytoma (Robinson R 1980 Tumours that secrete catecholamines. Wiley, Chichester).

الموسعة للأوعية الأدرينالية يترك التأثيرات القوية دون مقابل. قد يستعمل مُحصر بيتا عند أي مريض مشتبه بإصابته بورم القواتم ويُراوغ circumvented هذا الورم بالاستعمال المُتعقل للجرعة المنخفضة من حاصر β_1 الانتقائي (مثل bisoprolol 5 ميلي غرام) التـــي لن تقي من التوسع الوعائي المحرض بالأدرينالين.

إن مُحصر ألفا المفضل في ورم القواتم ليس أحد مُحصرات α_1 الانتقائية، كما هو أساسي لفرط ضغط الدم، ولكنه مُحصر ألفا اللاعكوس أي الفينوكسي بنـــزامين phenoxy-benzamine، الذي لا يستطيع حصاره أن يتغلب على موجة الكاتيكولامينات. يجب أن تكون المعالجة لعدة أسابيع، قبل الجراحة إن أمكن ذلك، بحيث يسمح بنفاد الحجم داخل الأوعية الذي يكون دائماً موجوداً على نحو احتياطي عند مرضى ورم القواتم.

أثناء النـــزع الجراحي During surgical removal الفينتولامين (أو نتروبروسيد الصوديوم)، يجب أن يكون خلال النـــزع الجراحي في متناول اليد لضبط ارتفاع ضغط الدم عند تدبير الورم. عندما تُثبَّت الأوردة الكظرية فغالباً ما يتطلب ذلك التثبيت صيانة ضغط الدم حتـــى بعد حصار ألفا الكافي قبل الجراحة. إذا كانت الحاجة للتسريب موجودة، فإن الإيزوبرينالين أكثر استعمالاً من ناهض معتاد لألفا، إذ يكون المريض غير حساس نتيجة وجود حصار مستقبلة ألفا الأدرينية.

ميتيروزين Mietirosine (ألفا ميثيل تيروزين) استُعمل بنجاح أحياناً لحصار الكاتيكولامينات في التخليق الخبيث في ورم القواتم.

ميتايودوبنـــزيلغوانيدين Metaiodobenzyguanidine (MIBG) ومضاهئة الغوانيثيدين) يؤخذ بشدّة من قبل النسيج ويتركز بورم القواتم. يسمح اليود الموسوم شعاعياً في MIBG (I^{131}— MIBG) بمعرفة توضع الأورام واكتشاف الانتقالات، وكذلك يسمح بالتشعيع العلاجي الانتقائي للانتقالات الوظيفية أو الأنسجة الأخرى ذات النسيج الأليف للكروم مثل الورم السرطاوي.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READIN

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration 2000. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 355: 1955–1964

Braunstein J B et al 2000 Unstable angina pectoris. New England Journal of Medicine 342: 101–114

British Cardiac Society (and other Societies) 2000 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Medical Journal 320: 705–710

Brown M J 1995 Phaeochromocytoma. In: Weatherall D, Ledingham J, Warrell D (eds) Oxford textbook of medicine. Oxford University Press, Oxford, pp. 2553–2557

Burnier M, Brunner H R 2000 Angiotensin 11 receptor antagonists. Lancet 355: 637–645

Dickerson J E C, Brown M J 1995 Influence of age on general practitioners' definition and treatment of hypertension. British Medical Journal 310: 574

Freemantle N et al 1999 β-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. British Medical Journal 318: 1730–1737

Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Journal of Hypertension 17: 151–183

Maxwell S 1999 Emergency management of acute myocardial infarction. British Journal of Clinical Pharmacology 48: 284–298

Manhapra A, Borzak S 2000 Treatment possibilities for unstable angina. British Medical Journal 321: 1269–1275

Maynard S J et al 2000 Management of acute coronary syndromes. British Medical Journal 321: 220–223

Messerli F H 1995 This day 50 years ago. New England Journal of Medicine 332: 1038–1039 (An account of the hypertension and stroke suffered by US President F D Roosevelt.)

Norwegian Multicentre Study Group 1981 Timolol-induced reduction in mortliaty and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine 304: 803 — a classic

O'Brien E et al 2000 Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. British Medical Journal 320: 1128–1134

Pahor M et al 2000 Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 356: 1949–1954

protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 358: 1305
Stewart P M 1999 Mineralocorticoid hypertension. Lancet 353: 1341–1347
Vaughan O J, Delanty N 2000 Hypertensive emergencies. Lancet 356: 411–417
Ylä-Herttuala S, Martin J F 2000 Cardiovascular gene therapy. Lancet 355: 213–222
Parker J D, Parker J O 1998 Nitrate therapy for stable angina pectoris. New England Journal of Medicine 338: 520–531
Redman C W G, Roberts J M 1995 Management of pre-eclampsia. Lancet 341: 1451–1454
Robson J et al 2000 Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. British Medical Journal 320: 702–704
Safian R D, Textor S C 2001 Renal-artery stenosis. New England Journal of Medicine 334: 431–442
Staessen J A, Wang J-G, Thijs L 2001 Cardiovascular

24

اضطراب النَّظْم القلبـــي والفشل القلبي

Cardiac arrhythmia and cardiac failure

الملخص

تعَد الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب النَّظْم القلبـــي معقدة، وتفيد الأفعَال الدوائية في إيقافها أو ضبطها بالتساوي. ومع أن العديد من المصابين باضطراب النَّظْم يستجيبون جيداً للمعالجة بالأدوية، فإنَّ المعرفة العملية لتأثيراتها واستطباباتها توفِّر حدوث الكثير من اللانظمية، عدم انتظام الضربة القلبية التـــي تكون مزعجة وقد تكون مميتة. أصبحت الآليات التـــي من خلالها قد يستمر الفشل القلبـــي مفهومة أكثر الآن، وإنَّ الانتقاء الحذر للأدوية ورصدها يحققّ تأثيراً رئيسياً على معدل الوفيات والمَرَاضة في هذه الحالة.

- أدوية اضطراب النَّظْم القلبي.
- الأدوية الرئيسية حسب الصنف.
- معالجات نوعية، وتتضمن ما يستعمل في توقف القلب.
- الأدوية المستعملة في فشل القلب.

أدوية اضطراب النَّظْم القلبـــي

Drugs for cardiac arrhythmias

أغراض المعالجة OBJECTIVES OF TREATMENT

ثمّة غرضان من المعالجة هما:

- إنقاص المرَاضة.
- إنقاص معدل الوفيات.

كثيراً ما تكون اضطرابات النَّظْم لاأعراضية asymptomatic ولكنها قد تكون مميتة. يقدر بأن حوالي 70000 وفاة سنوياً تُوصف كاضطراب نظم بطينية في المملكة المتحدة. يمكن لجميع مضادات اضطرابات النَّظْم أن تولِّد أيضاً اضطرابات النظم، ويجب أن تُستعمل فقط عند وجود الاستطبابات الواضحة فقط. وتؤثر كذلك العوامل المضادة لاضطرابات النَّظْم بأسلوب سلبـــي على التقلص القلبـــي بدرجة مختلفة (عدا الديجوكسين والأميودارون).

إن السبب الثانـــي للحرص في المعالجة المضادة لاضطراب النَّظْم هو الفجوة ما بين معرفة آليات الفعل والاستعمالات السريرية. إذ نستطيع من الجانب الفيزيولوجي، رؤية التولد التلقائي وانتشار الدفعة القلبية cardiaimpulse التـــي تتطلب توليفة من النسج الموصِّلة المتخصصة والتوصيل بين الخلايا العضلية. يتغلَّب القلب أيضاً على المشاكل باستعمال النواظم المختلفة pacemakers. ربما لا تزال الأدوية المتوافرة في مرحلة مبكرة من التطور وكذلك الأفعَال المضادة لاضطراب النَّظْم مثل التـــي يمتلكها الأدينوزين Adenosine لا تزال تكتشف بالصدفة.

يتداخل الأطباء والأدوية في الأفعَال الفيزيولوجية الكهربية القلبية بطريقة خطرة. إذ قد يُدبَّر الحالات الإسعافية أصغر أطباء الفريق، وعندها تكون بعض التوصيات الروتينية ضرورية. يتطلب التشخيص أو المعالجة الانتقائية المزمنة، أو اضطراب النَّظْم الانتيابـــي مهارة أكبر لضمان تحصيل التوازن الصحيح ما بين الاختطار والمنفعة. ويصعب جدّاً إثبات سلامة الأدوية المضادة لاضطراب النَّظْم أو إثبات أنّ نجاعتها تفوق الخيارات العلاجية الأخرى (غير الدوائية).

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ثمة نمطان واسعان من النسيج القلبـــي.

يشكل *النمط الأول* العضلة القلبية الاعتيادية (الأذينية والبطينية) المسؤولة عن اندفاع الفعل القلبـــي.

بينما يشكّل *النمط الثانـــي* النسيج الموصل المتخصص الذي يبتدئ الدفعة الكهربية القلبية ويُحدد ترتيب تقلص الخلايا العضلية. تسمى الخاصَّة الهامة القادرة على تشكل الدفعات impulses *التلقائية* العفوية spontaneously *automaticity* وتكون ملمحاً من أجزاء معينة من النسيج الموصل مثل العقدة الجيبية الأذينية (SA) أو العقدة الأذينية البطينية (AV). تنفرغ العقدة الجيبية الأذينية تفريغاً تلقائياً ذا توتر عالي، 70 مرة في الدقيقة، ولذا فهي تضبط سرعة التقلص القلبـــي، مما يجعل الخلايا القاصية في الجهاز القلبـــي تقدح fire بسرعة أكبر مما لو كانت تلقائية، فهي خلايا ناظمة Pacemaker. إذا فشلت وظيفة العقدة الجيبية الأذينية، فسيسيطر الجزء الأسرع التالي. وغالباً ما يكون هذا الجزء العقدة الأذينية البطينية (45 تفريغة بالدقيقة) أو جملة هيس – بوركينـــي (25 تفريغة بالدقيقة).

إن *سرعة تبدل التفريغ التلقائي أو شذوذ الآلية* الذي تتولد منها الدفعة من مركز العقد أو النسيج الموصل هي أحد أسباب اضطراب النَّظْم القلبـــي مثل الرجفان الأذينـــي أو الرفرفة أو تسرع القلب.

الحركات الأيونية داخل الخلايا القلبية وخارجها

Ionic movements into and out cardiac cells

تعرض جميع خلايا الجسم تقريباً فرقاً في الفولطية الكهربية بين داخلها وظاهرها، أي الجهد الغشائي membrane potential. إنَّ بعض الخلايا، التـــي تتضمَّن الخلايا الموصلة والتقلصية contracting في القلب، قابلة للاستثارة؛ إذ يبدل أي منبه ملائم خصائص غشاء الخلية، وتجري الأيونات Ions عبر الغشاء محدثة جهْدُ الفعل action potential. ينتشر هذا إلى الخلايا المجاورة، فمثلاً تُوَصَّل كدفعة كهربية وعندما تصل إلى الخلية العضلية تسبب لها تقلصاً، يدعى هذا تقارن الاستثارة والتقلص excitation-contraction coupling.

يكون داخل الخلية في حالة الراحة resting state (أنماط الموصلة والتقلصية) ذا كهربية *سلبية* بالنسبة لخارج الخلية وينتج ذلك عن استعداد الأيونات (ولاسيما الصوديوم، والبوتاسيوم، والكالسيوم) لعبور أغشيتها، أي تكون مستقطبة polarized. ينتج عن التبدلات الأيونية لجهد الفعل في البداية عودة توزع سريع للأيونات التـــي تبدل الجهد إلى *الإيجابية* ضمن الخلية (زوال الاستقطاب depolarization)؛ يسترد بعد ذلك جريان الأيونات اللاحق والبطيء ويبقى بعد ذلك جهد الراحة resting potential (*عودة الاستقطاب repolarisation*). قد تنفصل هذه الحركات الأيونية إلى الأطوار phases التـــي توصف باختصار هنا وفي (الشكل 1.25)، لكي تساعد على شرح أفعَال الأدوية المضادة لاضطراب النظم[1].

تصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النَّظْم

CLASSIFICATION OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

يستند هذا التصنيف جزئياً على أطوار الدورة القلبية المرسومة في (الشكل 1.24).

الطور 0: يشكل نزع الاستقطاب السريع في غشاء الخلية الذي يرتبط مع تدفق سريع لأيونات الصوديوم عبر القنوات ذات النفوذية الانتقائية لهذه الشوارد.

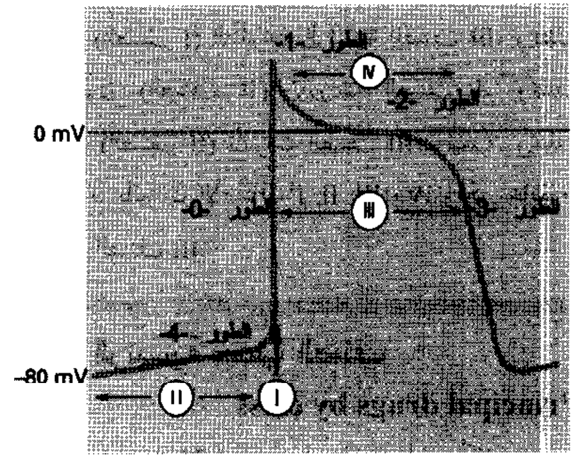
الطور 1: يكون ذا دور أولي قصير من عودة الاستقطاب التـــي تتدفق فيه أيونات البوتاسيوم.

الطور 2: هو طور ينتج فيه تأخير عودة الاستقطاب بدرجة رئيسية بسبب الحركة البطيئة لأيونات الكالسيوم من خارج الخلية إلى داخل الخلية عبر القنوات التـــي تكون ذات نفوذية انتقائية لهذه الأيونات.

الطور 3: هو طور ثانٍ من عودة الاستقطاب السريع تتحرك خلالها أيونات البوتاسيوم إلى خارج الخلية.

---

[1] Grace AA, Camm A J 2000 Cardivascular Research 45: 43 – 51.



الشكل 1.24: جهد فعل الخلية القلبية القادرة على زوال الاستقطاب العفوي (التلقائي) – (العقد الجيبية الأذينية أو الأذينية البطينية أو هيس بوركينـــي) تشير للأطوار 0 – 4؛ يصور الشكل الزيادة التدريجية للجهد عبر الغشاء transmembrane potentials (ميلي فولط) خلال الطور 4؛ لا تتعرض الخلايا غير القادرة على زوال الاستقطاب العفوي لازدياد الفولطاج خلال هذا الطور (راجع النص). أُشير إلى طَرز فعل الأصناف الدوائية المضادة لاضطراب النُّظْم IV, III, II, I تبعاً للعلاقة مع هذه الأطوار.

الطور 4: يبدأ بحالة من عودة الاستقطاب الكامل، أما في الخلايا ذات الانفراغ *التلقائي* فتدخل أيونات البوتاسيوم، وتخرج أيونات الصوديوم والكالسيوم من الخلية، ويصبح بالنتيجة أن داخل الخلية أقل سلبية تدريجياً حتـــى (العتبة) وصول الجهد الذي يسمح بحدوث بزوال الاستقطاب السريع (الطور 0)، وتتكرر الدورة، وتتأثر التلقائية أيضاً بالتوتر الودي الشائع. تعتمد الخلايا التـــي لا تفرِّغ تلقائياً على وصول جهد الفعل من خلية أخرى لبدء زوال الاستقطاب.

تكون الخلية في الطور الأول والثانـــي بحالة *حَرون مطلقة* *absolutely refractory* وعاجزة عن الاستجابة لأي منبه آخر، ولكن سوف يُزال استقطاب الخلية مرة أخرى خلال الطور الثالث، فترة الحرون النسبـــي relative refractory، إذا كان المنبه قوياً بدرجة كافية. قد يتأخر في نهاية المرض كما في نقص التروية الموضعي أو احتشاء عضلة القلب السابق ترتيب انتقال الدفعة الكهربية (جهد الفعل) عبر الجملة الموصلة. وقد تنتشر الدفعة التـــي تنتقل للأسفل إلى ليف بوركينـــي الطبيعي إلى الليف المجاور الذي يفشل في النقل والمرور للأعلى في الاتجاه العكسي. إذا كان يجب على الدفعة الراجعة بدورها أن تعيد إثارة الخلايا التـــي قدمت الدفعة الأصلية، فتصبح استثارة *عودة الدخول* *re-entrant* *راسخةً* وقد تسبب اضطراباً نظمياً، مثل تسرع القلب فوق البطينـــي الانتيابـــي.

ربّما تنجم معظم اضطرابات النُّظْم القلبية عن:

- *اختلال التوصيل* في جزء من الجهاز الذي يؤدي إلى تشكل دارات عودة الدخول re-entry circuits (<90% من تسرعات القلب) أو
- *تبدل سرعة التفريغ التلقائية* في النسيج الموصل. يبدو أن بعض النواظم المنتبذة ectopic pacemakers تعتمد على السَوْق الأدرينـــي Adrenergic drive.

تصنيف الأدوية CLASSIFICATION OF DRUGS

يعدُ تصنيف فوغان – ويليامز[2] للأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم التصنيف الأشيع استعمالاً. وعلاوة على ميزات هذا التصنيف فإنه يقوم بتوفير ملخص مفيد للإحالة إلى زمر دوائية خاصة أو أفعال دوائية خاصة.

الصنف الأول I: حصار قناة الصوديوم sodium channel blockade. تُقيِّد هذه الأدوية تدفق الصوديوم السريع خلال الطور 0 ولذا تقلل من السرعة الأعظمية لزوال الاستقطاب. والمصطلح الآخر لهذه الخاصة هو النشاط المثبت للغشاء، قد تسهم بإيقاف اضطرابات النُّظْم بتحديد استجابة الخلايا القلبية للاستثارة. قد يتبع هذا الصنف ما تحت التصنيف التالي:

A. الأدوية التـــي *تطيل* مدة جهد الفعل والحِران refractoriness (مساعدة لفعل الصنف الثالث III). ومثالها الكينيدين quindine، وديسوبيرامين disopyramide، وبروكاينياميد procainamide.

B. الأدوية التـــي *تقصر* مدة جهد الفعل والحِران مثل اللغنوكايين Lignocain (ليدوكايين Lidocain) والميكسيليتين Mexiletine.

C. الأدوية ذات *التأثير* المهمل على مدة جهد الفعل والحِران

---

[2] Vaughan Williams E M 1992 Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. Journal of Clinical Pharmacology 32: 469 – 977.

مثل الفليكاينيد Flecainide والبروبافينون propafenone.

إن أحد القيم في هذا التصنيف بأن الأدوية في المجموعة 1B تكون غير فعالة في معالجة اضطرابات النُّظْم فوق البطينية، بينما تمتلك كلها بعض الفعل على اضطرابات النَّظْم البطينية. لا يفيد هذا التصنيف في شرح سبب اختلاف هذه الأصناف من الناحية التشريحية بنجاعتها.

الصنف الثانــي II: حِصار الكاتيكولامين catecholamine blockade. ينقص البروبرانولول ومناهضات المستقبلة β الأدرينية خلفية التوتر الودي القلبـــي، وينقص التفريغ التلقائي (الطور 4) ويُحصن ضد النواظم المنتبذة ectopic pacemakers المنبهة أدرينياً.

الصنف الثالث III: تطويل الحِران Lengthening of refractoriness. (دون تأثير على تدفق الصوديوم في الطور 0). إن إطالة جهد الفعل القلبـــي وزيادة الحران الخلوي إلى ما بعد النقطة الحدية critical point قد يوقف دارة عودة الدخول تماماً، ويقي أو يوقف اضطراب نظم عودة الدخول (راجع أعلاه). مثل الأميودارون amiodarone والسوتالول Sotalol. تثبط هذه الأدوية I_{kr}، مركب التفعيل السريع لتيار البوتاسيوم المكرر rectifier الآجل (الطور 3). يُرمز الجين HERG, gene (*الجين ذو العلاقة بالأثير البشري* a-go-go) وُحَيْدة رئيسية من البروتين المسؤول عن I_{kr}.

يشيع استعمال هذه الأدوية الآن، وتتضمن العوامل الجديدة من هذا الصنف azimilide, dofetilide.

الصنف الرابع IV: حِصار قناة الكالسيوم calcium channel blockade. تخمد هذه الأدوية الدخول البطيء لتيار الكالسيوم (الطور 2) وتطيل التوصيل والحران ولاسيما في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية، الذي قد يشرح فعالية هذه الأدوية في إنهاء تسرع القلب فوق البطينـــي الانتيابـــي ومثالها الفيراباميل Verapamil.

على الرغم من أن الأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم قد أُدخلت في هذا التصنيف وفقاً لميزة فعلها الرئيسية، فإن لمعظمها تأثيرات أخرى أيضاً. على سبيل المثال، يمتلك الكينيدين (الصنف I) التأثيرات الرئيسية للصنف III، ويمتلك البروبرانولول (الصنف II) تأثيرات الصنف I، ويمتلك السوتالول (الصنف II) تأثيرات الصنف III الرئيسية. ويمتلك الأميودارون تأثيرات الأصناف III, II, I وIV ولكن عادة ما يصنف في الصنف III.

الأدوية الرئيسية حسب الصنف
Principal drugs by class

(راجع الجدول 1.24 للحصول على معطيات أكثر).

الصنف AI (حِصار قناة الصوديوم مع تطويل الحران)

ديسوبيراميد Dispoyramide

كان الديسوبيراميد الدواء الأكثر شيوعاً واستعمالاً من هذا الصنف ولكن قلّ استعماله الآن. يمتلك نشاطاً هاماً مضاداً للمُسكارين. كان يعتقد أن هذا الدواء فعال في اضطراب النُّظْم البطينية ولاسيّما بعد احتشاء عضل القلب، وفي اضطرابات النَّظْم فوق البطينية، على الرغم من عدم وجود تجارب سريرية تدعم هذه الفكرة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل الديسوبيراميد فموياً (راجع الجدول 1.24) ويمتص جيداً. يُفرغ جزئياً دون تبدل ويستقلب جزئياً. وعمره النصفي 6 ساعات.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يعدُ النشاط المضاد للمُسكارين المشكلة الهامة وقد يسبب جفاف الفم، وتغيم الرؤية، والزرق glaucoma، والتردد واحتباس التبول. ويحدث الديسوبراميد أعراضاً معدية معوية، وطفحاً وندرة محببات. تتضمن التأثيرات على الجهاز القلبـــي الوعائي نقص ضغط الدم وفشلاً قلبياً (تأثير سلبـــي على التقلص العضلي inotropic).

الكينيدين Quindine

يعدُ الكينيدين نمطاً بدئياً للصنف I، وقلّما يستعمل الآن[3].

[3] زار تاجر الطبيب الهولندي فينكيباخ F, K في عام 1912، وكان يرغب بالتخلص من الرجفان الأذينـــي (كانت لديه نوب ناكسة راجعة رغم الهالم تزعجه بإفراط، أسهب في أفكاره حول شؤون طلب الحياة الجديدة). عند تلقيه مآل prognosis متسم بالحذر، تساءل التاجر عن سبب وجود

وإضافة لنشاطه في الصنف A1 فإنه يُعزز قلوصية عضل القلب (تأثير إيجابـي في التقلص القلبـي)، وينقص نشاط العصب المبهم على القلب (تأثير مضاد للمسكارين). ثمّة تطاول بجرعاته العلاجية في الانقباض البطينـي الذي يكون مؤثراً بأسلوب إيجابـي في التقلص.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُعد امتصاص الكينيدين المعوي امتصاصاً سريعاً، ويستقلب 75% من الدواء ويطرح الباقي دون تبدل في البول (العمر النصفي 7 ساعات). قد تتراكم المستقلبات الفعّالة عند وجود اعتلال في وظيفة الكلية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يجب أن لا يستعمل الكينيدين وَحْده لمعالجة الرجفان أو الرفرفة الأذينية لأن فعله المضاد للمسكارين يعزز التوصيل الأذينـي البطينـي وقد يُعجل سرعة القلب. تتضمن التأثيرات القلبية الأخرى اضطراب النَّظْم التسرعي البطينـي الخطير المترابط بتطاول QT على مخطط كهربية القلب، مثل Torsades de pointes، الذي يعد سبباً للغشي بالكينيدين. يرتفع التركيز البلازمي للديجوكسين بوساطة الكينيدين (عن طريق إزاحة ارتباطه النسيجي واختلال الإفراغ الكلوي) ويجب إنقاص جرعة الديجوكسين عندما يستعمل الدواءان معاً. تسمى التأثيرات غير القلبية التسمم بالكينا Cinchonism وتتضمن الإسهال والأعراض المعدية المعوية الأخرى، والأطفاح، وقلة الصفيحات والحمى.

الصنف B1 (حصار قناة الصوديوم مع تقصير الحران)

لغنوكايين Lignocaine (ليدوكايين Lidocain)

يستعمل اللغنوكايين (ليدوكايين) في اضطرابات النَّظْم البطينية بصفة رئيسية، خاصة التـي تنتج عن احتشاء عضل القلب. إن حرائكه الدوائية جعلته غير ملائم للوصف الفموي ولذا قُيد تطبيقه لمعالجة اضطرابات النَّظْم الحادة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل اللغنوكايين وريدياً وأحياناً بطريق العضل، إن الجرعة الفموية غير مقبولة بسبب عمره النصفي القصير جداً (90 دقيقة) الذي لا يستطيع المحافظة على تركيز بلازمي ثابت بالإعطاء المتكرر، وكذلك بسبب خضوع الدواء للإطراح قبل المجموعي (المرور الأول) الكبدي.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. تكون تأثيراته الضائرة غير شائعة ما لم يعطَ تسريباً سريعاً أو في حال وجود فشل قلبـي هام، وتتضمن نقص ضغط الدم، والدوخة، وتغيم الرؤية، والنعاس، والكلام المتداخل، والنمل، والتعرُّق، والتخليط، والاختلاجات.

Mexiletine يشبه اللغنوكايين (ليدوكايين) ولكنه فعال عن طريق الفم (عمره النصفي 10 ساعات) ويستعمل في اضطرابات النَّظْم البطينية، خاصة التـي تنتج كمضاعفة لاحتشاء عضل القلب. عادة ما يصعب تحمل هذا الدواء. وتكون تأثيراته الضائرة عامة ومرتبطة بالجرعة وتتضمّن الغثيان، والقيء، والفواق، والرعاش، والنعاس، والتخليط، والرتة، والشفع، والرنح، واضطراب النَّظْم القلبـي، ونقص ضغط الدم.

الصنف C1 (حصار قناة الصوديوم مع تأثير أصغري على الحران)

فليكاينيد Flecainide

يبطئ الفليكاينيد التوصيل في جميع الخلايا القلبية بما فيها السبل الشاذة المسؤولة عن متلازمة وولف - باركنسون - وايت. خضع مع encainide وmoricizine للتجارب السريرية لمعرفة ما إذا كان كبت الضربات المبتسرة العديمة الأعراض بالأدوية المضادة لاضطراب النَّظْم سوف تنقص من اختطار الموت الناتج عن اضطراب النَّظْم بعد احتشاء عضل القلب[4].

مختصين في القلب إذا لم يستطيعوا أن يحققوا تحصيل ما توصل إليه هو نفسه، ولمواجهة شكوك فينيكيباخ وعد بأن يعود في اليوم التالي، بنبض منتظم، حيث فعل ذلك في الزمن نفسه، بإظهار أنه فعلها بالكينين quinine (مُصاوِغ ضوئي للكينيدين Quinindine). ولقد أدى فحص مشتقات الكينين إلى إدخال الكينيدين في عام 1918. (Wenckebach K F 1923 .Journal of American Medical Association 81:472)

[4] Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators 1989 New England Journal of Medicine 321: 406.

الجدول 1.24: أدوية اضطراب النّظم القلبـــي.

	الدواء	الجرعات* المعتادة والفواصل	التأثير على مخطط كهربية القلب ECG	التركيز البلازمي الفعال المعتاد
IA	Disopyramide ديسوبيراميد	فموي 300 – 800 ميلي غرام/ يوم مقسمة جرعات.	يطيل QRS, و QT و(±) PR	2 – 5 ميلي غرام/ لتر
IB	Lignocaine (Lidocaine) لغنوكايين	وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة. وريدي: تحميل 100 ميلي غرام كبلعة على مدى بضع دقائق.	لا يوجد تبدل هام.	1.5 – 6 ميلي غرام/ لتر.
	Mexiletine ميكسيليتين	وريدي: الجرعة الصائنة 1 – 4 ميلي غرام/دقيقة. الفموي: الجرعة الأولية 400 ميلي غرام ثم بعد ساعتين 200 – 250 ميلي غرام على 6 – 8 ساعات. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	لا يوجد تبدل هام	0.5 – 2 ميلي غرام/لتر.
IC	Flecainide فليكاينيد	فموي: 100 – 200 ميلي غرام كل 12 ساعة. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR وQRS	0.2 ميلي غرام/لتر.
	Propafenonp بروبافينون	فموي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR وQRS	يمنع توطيد مستقلبات فعالة.
II	Propranolol بروبرانولول	فموي: 10 – 80 ميلي غرام كل 6 ساعات. وريدي: 1 ميلي غرام على مدى دقيقة على فترات. حتـــى 10 ميلي غرام أعظمياً (5 ميلي غرام في التخدير).	يطيل PR (±) لا تبدل في QRS تقصر QT بطء قلبـــي.	لم تؤسس.
	Sotalol سوتالول	80 160 ميلي غرام مرتين باليوم.	تطيل QRS, PR، بطء قلبـــي جيبـــي.	غير مفيدة سريرياً.
	Esmolol إيزمولول	تسريب وريدي: 50 – 200 مكروغرام/ كيلو غرام/ دقيقة.	مثل البروبرانولول.	0.15 – 2 ميلي غرام/ لتر.
III	Amiodarone أميودارون	فموي: تحميل: 200 ميلي غرام كل 8 ساعات حتـــى الأسبوع الأول، ثم 200 ميلي غرام كل 12 ساعة لأسبوع واحد، الجرعة الصائنة 200 ميلي غرام يومياً.	تطيل QRS, PR وQT بطء قلب جيبـــي.	لم تؤسس.
IV	Verapamil فيراباميل	فموي: 40-120 ميلي غرام كل 8 – 12 ساعة. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR.	غير مفيدة سريرياً.
أخرى	Digoxin ديجوكسين	فموي: البدئية (1 – 1.5) ميلي غرام مقسمة على جرعات على مدى 24 ساعة. الجرعة الصائنة: 62.5 – 500 مكروغرام/ يومياً.	تطيل PR تخمد قطعة ST. تسطح موجة T	1 – 2 مكروغرام/لتر
	Adenosine أدينوزين	وريدي 6 ميلي غرام بدئي. إذا لم يظهر تحريل بعد 1 – 2 دقيقة، يعطى 12 ميلي غرام وتكرر مرة واحدة عند الضرورة، يتبع كل بلعة تدفق ملحي.	تطيل PR، إحصار قلبـــي عابر.	غير مفيدة سريرياً.

* تعتمد الجرعات على توصيات كتيب الوصفات البريطانـــي. قد يتطلب المرضى المصابون بقصور كبدي أو كلوي جرعات أخفض.

اعتمد هذا الجدول من كتاب نُشر في Medical Letter on Drugs and Therapeutics (USA) 1996. نشكر رئيس التحرير لسماحه لنا باستخدام هذا الجدول.

أنهيت الدراسة بعد التحليل التمهيدي لحوالي 1727 مريضاً إذ أوضحت بأن الوفيات في المجموعات المعالجة بمادة flecainide أو مادة ecainide كانت حوالي 7.7% مقارنة مع 3.0% عند الشواهد. كان التفسير *الأرجح* لهذه النتيجة بأن تحريض اضطرابات النُّظْم البطينية المميتة ربما ينتج عن نقص التروية بالفليكاينيد أو ecainide، كتأثير مُحرض لاضطراب النظم. قُيدت على ضوء هذه الموجودات استطبابات الفليكاينيد flecainide عند المرضى الذين لا توجد بينة على إصابتهم *بمرض قلبـــي بنيوي*. إن الاستطباب الأشيع هو عندما يعد دواء الاختيار المفضل في تسرع القلب *بعودة الدخول الأذينـــي البطينـــي* كما في تسرع القلب العقدي الأذينـــي البطينـــي، أو في تسرع القلب المترابط مع متلازمة وولف – باركنسون – وايت، أو حالات شبيهة من شذوذات السبل. ويجب البدء به للمعالجة النهائية بانفصال الذبذبة الراديوية radiofrequency ablation وقد يفيد الفليكاينيد flecainide عند المصابين بالرجفان الأذينـــي الانتيابـــي.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. ينتهي فعله بالاستقلاب الكبدي ويطرح دون تبدل في البول، وعمره النصفي 14 ساعة عند البالغين الأصحاء، ولكن يصل إلى 20 ساعة عند المصابين بمرض قلبـــي، وعند المسنين والمصابين بضعف وظيفة الكلية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يمنع استعمال الفليكاينيد في متلازمة العقدة الجيبية المريضة، وفي الفشل القلبـــي، وعند المصابين بتاريخ احتشاء عضل القلب الذين لديهم ضربات منتبذة بطينية عديمة الأعراض، أو تسرع القلب البطينـــي غير الثابت. تتضمن التأثيرات الضائرة الصغيرة تغيم الرؤية، والإزعاج البطنـــي، والغثيان، والدوخة، والرُعاش، وشذوذ أحاسيس الذوق والمذَل Paraesthesiae.

بروبافينون Propafenone

يمتلك البروبافينون بالإضافة إلى خصائصه المُحددة في هذا الصنف نشاطاً حاصراً للمستقبلة B الأدرينية المُكافئة لجرعة منخفضة من البروبرانولول. يستعمل أحياناً لكبت اضطرابات النُّظْم البطينية غير المستمرة عند المرضى الذين تكون وظيفة البطين الأيسر المتبقية لديهم طبيعة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب في الكبد، ويعدُّ 7% من المرضى القوقازيين مُستَقْلِبين ضعيفين للبروبافينون (يكون ركيزة لمادة CYP 2D6، راجع الفصل 7) إذ تمتلك الجرعات المكافئة تراكيز بلازمية أعلى من باقي السكان الذين يعدُّون مستقلبين شاملين Extensive.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتشابه التفاعلات الضائرة مع الفليكاينيد وتشيع عند ضعيفي الاستقلاب. قد يحدث إصابة وإحصار للتوصيل، قد يسيء للفشل القلبـــي وقد يفاقم اضطراب النُّظْم البطينـــي، ويجب ألا يُستعمل عند المصابين بتسرع بطينـــي ثابت وعند المصابين بضعف وظيفة البطين الأيسر.

الصنف II الثاني: (حِصار الكاتيكولامين)

مُناهِضات المُستَقبِلَة -β الأدرينية (راجع أيضاً الفصل 23).
β–adrenocoptor antagonists

تمتلك مُحصرات المستقبلة β الأدرينية فعالية محتملة لأن لها تأثيراً مضاداً لاضطراب النُّظْم المُحدث بالكاتيكولامينات. يظهر أن الأفعَال التابعة ذات علاقة بما يلي:

- تُعجِّل سرعة الإطلاق التلقائية للعقدة الجيبية الأذينية بتفعيل المستقبلة β الأدرينية، ويُلغى هذا التأثير بمُحصرات بيتا. يظهر أن بعض النواظم المنتبذة تعتمد على السوق الأدرينـــي.
- تطيل مُحصرات -β حِران العقدة الأذينية البطينية الذي يقي من تسرع القلب بعودة الدخول في المَقرّ.
- تمتلك العديد من أدوية إحصار -β (بروبرانولول، أوكسي برينولول، ألبرينولول، أسيبوتولول، لابيتالول) خصائص مثبتة للغشاء (الصنف II). يطيل السوتالول الحِران القلبـــي (الصنف III) ولكنه لا يمتلك تأثيرات الصنف I، وغالباً ما يفضَّل عندما يكون مُحصر بيتا مستطباً ولكن يجب أن يستعمل بحرص. يعدُّ الإيسمولول Esmolol عاملاً انتقائياً لمادة β_1 قصير الفعل، ويستعمل وحَدْه في معالجة اضطراب النظم. يُقصد بقصر مدته كانتقائي لمادة β_1 بأنه قد يستعمل عند بعض المرضى الذين لديهم موانع لاستعمال باقي الأدوية المحصرة لبيتا.

• إن مناهضات المستقبلة β الأدرينية فعّالة في مجال اضطرابات النُّظْم القلبية فوق البطينية، ولاسيما المترابطة مع الجهد، أو الانفعال أو فرط الدرقية. قد يستعمل السوتالول لكبت الضربات البطينية المنتبذة وتسرع القلب البطينـي بالتزامن مع الأميودارون.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إن جميع المستحضرات الفموية لُمحصرات بيتا تكون ملائمة من أجل الاستعمال المديد. قد يعطى الأيسمولول وريدياً في الحالات الإسعافية، (راجع الجدول 1.24). أما عمر الإيسمولول Esmolol النصفي فهو 9 ساعات، مما يبرر إعطاءه تسريباً مع تبديل سريع في الجرعة، ويمكن معايرته لمعرفة الاستجابة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التأثيرات القلبية الضائرة الناجمة عن الجرعة المفرطة الحصار القلبـي أو حتـى توقف القلب. قد يُوَرِّث الفشل القلبـي عندما يكون المريض معتمداً على السَوق الودي لصيانة نتاج القلب (راجع الفصل 23 لمعرفة باقي التأثيرات الضائرة).

التآثر الدوائي interactions. إن الإعطاء الوريدي المرافق لُمحصر قناة الكالسيوم الذي يؤثر في التوصيل القلبـي (ديلتيازيم، فيراباميل) يزيد من اختطار بطء القلب والإحصار الأذينـي البطينـي. إنَّ توليف حِصار بيتا الفموي أو الوريدي مع حصار قناة الكالسيوم (نيفيديبين، فيراباميل) قد يسبب نقص ضغط الدم أو فشلاً قلبياً.

الصنف III (إطالة الحِران نتيجة حِصار قناة البوتاسيوم)

الأميودارون Amiodarone

يعدُ الأميودارون أقوى الأدوية المضادة لاضطراب النَظْم، وهو متاح لمعالجة اضطرابات النُّظْم البطينية والأذينية والوقاية منها. قد يسبب سمية خطيرة حتـى بالاستعمال القصير الأمد، ويجب دائماً أن يتبع استعماله مراعاة البدائل أو تجربتها. يطيل الأميودارون دور الحِران الفعال في الخلايا العضلية القلبية وفي العقدة الأذينية البطينية والسبل الشاذة. يحصر أيضاً مستقبلات β الأدرينية بأسلوب غير تنافسي.

يستعمل الأميودارون في الاضطرابات البطينية المزمنة، وفي الرجفان الأذينـي، فهو يبطيء الاستجابة البطينية وربما يعيد النُّظْم الجيبـي؛ قد يستعمل لصيانة النُّظْم الجيبـي بعد تقويم نظم القلب من أجل الرجفان الأذينـي أو الرفرفة الأذينية. يجب أن لا يستعمل الأميودارون لتدبير تسرعات القلب فوق البطينية بعودة الدخول المترابطة مع متلازمة وولف – باركنسون – وايت إذ يكون انفصال الذبذبة الراديوية مفضلاً radiofrequency ablation.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يكون الأميودارون فعالاً عند إعطائه فموياً، وهو ذو حجم توزع ظاهري كبير (70 لتر/كيلو غرام) مما يشير إلى أن قسماً قليلاً منه يبقى في الدم. يُختزن في الدهن والعديد من الأنسجة الأخرى، وعمره النصفي حوالي 54 يوماً بعد المعالجات المتعددة التـي تشير لإطلاق بطيء من هذه المقرَّات (وتراكم بطيء للحالة الثابتة تعنـي بأن جرعة التحميل تعُد ضرورية، راجع الجدول 1.24). يستقلب الدواء في الكبد ويطرح عبر السبيل الصفراوي والمعوي.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التأثيرات القلبية الوعائية الضائرة تباطؤ القلب، والحصار القلبـي، وتحريض اضطراب النُّظْم البطينـي. تتطور التأثيرات الأخرى من الترسبات المجهرية القرنوية في العين corneal التـي نادراً ما تسبب هالات إبصارية visual haloes ورُهاب الضوء. تتعلق هذه التأثيرات الضائرة بالجرعة dose-relating وتبرأ عند انقطاع استعماله، ولا تهدد الرؤية. يحتوي الأميودارون اليود ويعد فرط نشاط الدرقية وقصور الدرقية شائعان كثيراً. يجب مراقبة وظيفة الدرق قبل المعالجة وخلالها. وتعُد تفاعلات التحسس الضوئي شاملة وقد تكون وخيمة. ويجب أن يشار إليها بوضوح للمرضى عند البدء بالدواء. قد يسبب الأميودارون أيضاً تبدلاً مزرقاً للون عند تعرض باحات من الجلد للضوء (عكوسة عند انقطاع الدواء). قلّما يحدث التليف الرئوي، والالتهاب الكبدي، وأحياناً بسرعة بعد الاستعمال القصير الأمد للدواء، وقد يكون كلاهما مميتاً لذا يجب أن يكون التيقظ عالياً. وقدِّمت تقارير عن حدوث التشمع.

التآثر Interaction. إن إعطاءه مع الديجوكسين (بانزياحه من مقرات الارتباط النسيجية وتداخله مع الإطراح) ومع الوارفارين warfarin (يثبط من استقلابه) يزيد من تأثير هذين الدوائين. تزيد مُحصرات بيتا ومناهضات قنوات الكالسيوم من تأثير الأميودارون المخمد لوظيفة العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الصنف IV (حِصار قناة الكالسيوم)

يُكْتَنَف الكالسيوم في تقلص الخلايا القلبية، والعضلات الملساء الوعائية، وتلقائية الخلايا الناظمة القلبية. وصفت أفعَال مُحصرات قنوات الكالسيوم على الخلايا العضلية الملساء الوعائية في الفصل 23 بالأدوية الرئيسية لمُحصرات قنوات الكالسيوم. مع أن الأصناف الثلاثة من مُحصرات قنوات الكالسيوم تمتلك تأثيرات متشابهة على العضلات الملساء الوعائية في الشجرة الشريانية، فإن تأثيراتها القلبية مختلفة. إذ يخمد الفينيل ألكيلامين Phenylalkylamine، والفيراباميل تقلص عضل القلب أكثر من باقي الأدوية، ويبطئ كلٌّ من الفيراباميل والبنـــزوتيازيبين، والديلتيازيم التوصيل في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الكالسيوم والخلايا القلبية Calcium and cardiac cells

يزول استقطاب *الخلايا العضلية القلبية* بصورة طبيعية بالدخول السريع لأيونات ions الصوديوم، يتبعها دخول بطيء لأيونات الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم النمط -L (L – Type) (الطور 2، الشكل 1.24)، وينتج عن ارتفاع أيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلايا تفعيل الآلية التقلصية.

تعتمد كثيراً *الخلايا الناظمة* في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية على الدخول البطيء لأيونات الكالسيوم (الطور 4) من أجل سعتها على التفريغ العفوي كما في تلقائيتها automatocity.

تثبط *مُحصرات قنوات الكالسيوم* مرور الكالسيوم عبر القنوات الغشائية، وتكون النتيجة إخماد القلوصية contra-ctility في خلايا عضل القلب، وأما النتيجة في الخلايا الناظمة فهو كبت نشاطها التلقائي. لذا قد تمتلك أفراد هذه المجموعة تأثيراً سلبياً على أفعَال التقلص العضلي القلبـــي والميقاتية. قد تُفصل هذه الأفعَال؛ غالباً ما يفعل النيفيديبين بتراكيزه العلاجية بصفة استثنائية على القنوات الأيونية غير القلبية، ولا يمتلك نشاطاً مضاداً مفيداً سريرياً لاضطراب النَّظْم القلبـــي، بينما يفيد الفيراباميل كمضاد لاضطراب النظم.

الفيراباميل Verapamil

يطيل الفيراباميل التوصيل والحِران refractoriness في العقدة الأذينية البطينية ويخمد سرعة التفريغ من العقدة الجيبية الأذينية. أمّا إذا لم يكن الأدينوزين متوافراً، فيكون الفيراباميل بديلاً جذاباً جداً لإنهاء تسرع القلب فوق البطينـــي الانتيابـــي ذي المركب الضيق. يجب ألاّ يعطى الفيراباميل وريدياً للمصابين باضطراب النَّظْم التسرعي ذي المركب العريض إذ قد يكون مميتاً، ولكن مع العناية قد يكون مأموناً عند هؤلاء المصابين بتسرع القلب ذي المركب الضيق، تتضمن التأثيرات الضائرة الغثيان، والإمساك، والصداع، والتعب، ونقص ضغط الدم، والبطء القلبـــي، والحصار القلبـــي.

مضادات اضطرابات النَّظْم الأخرى
OTHER ANTIARRHYTHMICS

الديجوكسين والغليكوزيدات القلبية الأخرى[5]
Digoxin and other cardiac glycosides

يستحضر الديجيتال الخام من الأوراق المجففة لنبات

---

[5] كان الدكتور ويليام ويثرنغ withering في عام 1755 يقوم برحلة روتينية من بيته في برمنغهام Birmingham (إنجلترا England)، ليرى مريضاً في مستشفى ستافرد. بينما كانت أحصنة العربة تتبدل في منتصف الطريق سأل عن امرأة متوذمة ومصابة بالخزب Dropsical توقع بأنها ماتت، ولكن بعد بضع أسابيع سمع بشفائها، كان مهتماً بالاستفسار عن السبب. نسب الشفاء إلى عشبة الشاي herb tea التـــي تحتوي عشرين مكوناً، كانت موجودة مسبقاً في كتاب دراسي نباتـــي للدكتور ويليام، ووجد أنها غير صعبة. أدرك بأن العشبة الفعالة قد تكون الديجيتال foxglove، "القمعيّة الأرجوانية". بدأ يستقصي خصائصها مجرباً إياها في برمنغهام الفقيرة، إذ حاول أن يرى المرضى كل يوم بدون أجر. لم تكن النتائج حاسمة وخمد اهتمامه، حتـــى سمع يوماً بأن رئيس كلية أكسفورد قد شفي بالديجيتال بعد أن أعلن أطباؤه أنهم لن يستطيعوا فعل شيء له. وضع ذلك مظهراً حديداً للمادة، وتابع استقصاءه، وجد ويثرنغ بأن خلاصة الديجيتال تسبب إدراراً بولياً عند بعض المرضى المتوذمين. حدد نمط المرضى الذين قد ينتفعون من ذلك، قايس عشبة الديجيتال "القمعيّة الأرجوانية" في المستحضرات الورقية وكان قادراً على وضع جرعة بجدولة زمنياً على نحو مضبوط. تستعمل نصيحته اليوم مع قليل من التضخيم (Withering W 1785 An account of the foxglove. Robinson, London).

الديجيتال foxglove plant *الأرجواني purpurea* أو *اللاناتا Lanata*. يحتوي الديجيتال عدداً من الغليكوزيدات الفعّالة (ديجوكسين digoxine ولاناتوزيد Lanatosides) التي تتشابه أفعالها كيفياً، وتختلف كثيراً في سرعة بدء التأثير ومدته؛ تستعمل الغليكوزيدات الفردية النقية. يرجع الوصف التالي إلى جميع الغليكوزيدات القلبية ولكن الديجوكسين هو الرئيسي فيها.

طرز التأثير Mode of action. تؤثر الغليكوزيدات القلبية على القلب بأسلوب مباشر وغير مباشر بتأثيرات مركبة، بعضها يعاكس الآخر. يكون التأثير المباشر direct effect بتثبيط الإنزيم المرتبط بالغشاء (صوديوم – بوتاسيوم أدينوزين – ثلاثي فسفاتاز) (Na^+, K^+, ATpase) الذي يعمل على إمداد الطاقة للجملة التي تضخ الصوديوم خارجاً وتنقل البوتاسيوم إلى الداخل في الخلايا القلوصية والتوصيلية. يرفع الديجوكسين مخزون الكالسيوم داخل الخلايا بإنقاص تبادل الصوديوم خارج الخلايا مع الكالسيوم داخل الخلايا، الذي ييسر facilitate التقلص العضلي. وأما التأثير غير *المباشر indirect* effect فهو بتعزيز نشاط المبهمي vagal بآليات معقدة محيطية ومركزية.

تتضمن النتائج السريرية الهامة ما يلي:

- في الخلايا التقلصية: ازدياد القلوصية والاستثارة.
- في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية والنسيج التوصيلي: نقص التولد والانتشار.

الاستعمالات Uses. لا يعدُّ الديجوكسين عاملاً صرفاً كمضاد لاضطراب النظم. ولكنه يُحوِّر modulates الاستجابة تجاه اضطراب النَّظْم بدلاً من ذلك. تكون فائدته أكبر، من هذه الناحية، بإبطائه التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية. تتضمن استعمالاته السريرية ما يلي:

- الرجفان الأذيني، تكون منفعته الرئيسية بتأثيره المبهمي على العقدة الأذينية البطينية، فينقص التوصيل عبرها وهذا يخفف سرعة البطين.
- الرفرفة الأذينية، تكون منفعته بفعله على العصب المبهمي، إذ يقصر من دور الحران refractory period في العضلة الأذينية، ولذا تتحول الرفرفة إلى رجفان (حيث يكون ضبط سرعة البطين أكثر سهولة في هذه الحالة). يفضل تقويم نظم القلب cardioversion الكهربي.
- فشل القلب، تكون منفعته الرئيسية بزيادة قلوصية عضل القلب بفعل مباشر. ما يزال الديجوكسين digoxine يستعمل أحياناً في فشل البطين الأيسر المزمن، أو فشل القلب الاحتقاني الناجم عن الإقفار ischemic، أو في فرط ضغط الدم، أو مرض القلب الصمامي كمعالجة قصيرة الأمد. لم يعد هذا استطباباً رئيسياً بعد إدخال المجموعات الدوائية الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. عادة ما يعطى الديجوكسين فموياً، ويطرح 85% منه دون تبدل من الكلية ويستقلب الباقي في الكبد، وعمره النصفي 36 ساعة.

الجرعة Dose والتركيز العلاجي البلازمي: (راجع الجدول 1.24). لابدَّ من إنقاص جرعة الديجوكسين في اعتلال الكلية (انظر أعلاه)؛ عند المسنين إذ ربما ينجم ذلك عن انحطاط التصفية الكلوية مع العمر؛ في اضطراب الكهارل (نقص بوتاسيوم الدم يؤدي إلى اشتداد التأثيرات الضائرة للديجوكسين، مثلما يفعل نقص مغنيزيوم الدم) وعند المصابين بقصور الدرقية (الذين لا يتحملون الديجوكسين).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. عادة ما تأخذ *شذوذات النَّظْم القلبي* شكل اضطرابات نظم منتبذة (ضربات بطينية منتبذة، اضطراب نظم تسرعي بطيني، تسرع قلبي فوق بطيني انتيابي) وإحصار قلبي. تتضمن التأثيرات المعدية المعوية فقد الشهية (القهم) الذي يسبق عادة القيء. وقد يحدث الإسهال أيضاً، تتضمن التأثيرات الإبصارية اضطراب رؤية الألوان، مثل الرؤية الصفراء، ولكن قد يسبب أيضاً الرؤية الحمراء أو الخضراء، ورهاب الضوء و*تغيم الرؤية*، وقد يحدث التثدي عند الرجل وضخامة الثدي عند النساء بالاستعمال المديد (تتشابه الغليكوزيدات القلبية بنيوياً مع الإستروجين). تتضمن التأثيرات النفسية التخليط، والتململ، والهياج، والكوابيس، والذُهان.

يسبب *التسمم الحاد بالديجوكسين* في البداية الغثيان والقيء وفرط بوتاسيوم الدم بسبب أن تثبط مضخة Na^+, K^+, ATPase يمنع تراكم البوتاسيوم داخل الخلايا. قد تغيب التبدلات في مخطط القلب الكهربـــي (راجع الجدول 1.24) للاستعمال المطول للديجوكسين. وقد يتفاقم اضطراب النُّظْم الجيبـــي، والبطء القلبـــي والنظم المنتبذ مع إحصار قلبـــي أو بدونه.

معالجة فرط الجرعة Treatment of overdose. إنّ فرط جرعة الديجوكسين غير شائع. يستعمل من أجل *التسمم الوخيم بالديجوكسين* تسريب شدفة الرابطة النوعية للديجوكسين (*Fab*: *الشدفة الرابطة للمستضد*) (Digibind) وهو ضد الديجوكسين، يستعدل (neutralizes) ديجوكسين في البلازما وهو معالجة فعالة. بسبب افتقاره شدفة Fc فإن هذه الشدفة تكون غير مستمنعة nonimmunogenic وتكون صغيرة بما يكفي لتطرح بشكل معقد ضد الديجوكسين في البول. قد يتداخل فيما بعد مع المقايسة المناعية الشعاعية للديجوكسين في البلازما. قد يكون حقن الفينتوين في الوريد فعالاً في اضطراب النُّظْم البطينية، ويعطى الأتروبين في بطء القلب. قد يحتاج للإنظام الكهربـــي electrical pacing، ولكن قد تسبب صدمة التيار المباشر رجفاناً بطينياً.

التآثر Interaction. قد يؤدي نفاد depletion بوتاسيوم الجسم نتيجة المعالجة بالمدرات البولية أو الستيرويد الكظري إلى اضطراب النُّظْم القلبـــي (الذي ربما يكون مُؤَرَّثاً تأثيره على Na^+, K^+ ATPase، كما سبق). يرفع الفيراباميل، والنيفيديبين، والكينيدين، والأميودارون تراكيز الحالة البلازمية الثابتة للديجوكسين (كما سبق)، ويجب خفض الديجوكسين عندما تعطى تلك الأدوية. تزداد إمكانية إحصار العقدة الأذينية البطينية بالديجوكسين لدى مشاركته مع الفيراباميل ومُحصرات مستقبلة B الأدرينية.

الأدينوزين Adenosine

هو نوكليوتيد بورينـــي purin داخليّ المنشأ، يبطئ التوصيل الأذينـــي البطينـــي ويوسع الشرايين التاجية والمحيطية. يستقلب بسرعة في الدوران بوساطة نازعة أمين الأدينوزين adenosine deaminase ويدخل الخلايا أيضاً، حيث يقيم في البلازما لمدة قصيرة (عمره النصفي عدة ثوانٍ)، ويجب إعطاؤه بسرعة كبلعة حقن وريدي، يفيد الأدينوزين في تمييز تسرعات القلب ذات المركب QRS العريض على (مخطط كهربية القلب)، إذ يميز مثلاً فيما لو كانت بطينية أو فوق بطينية مع توصيل زائغ aberrant conduction، فإذا كانت الأخيرة هي الحالة فإن إحصار الأذينـــي البطينـــي في الأدينوزين يسمح لموجات P أن تشاهد وأن يُوضع التشخيص، ولذا فإن للأدينوزين تأثير تدليك السباتـــي نفسه Carotid massage (انظر أدناه). تشير البينة أيضاً بأن الأدينوزين فعالٌ في إنهاء تسرعات القلب (بعودة الدخول) فوق البطينية الإنتيابية، التـــي تتضمن نوائب متلازمة وولف - باركنسون - وايت. عند المرضى. إنّ الجرعة الأولية عند المرضى 3 ميلي غرام على مدى ثانيتين مع مراقبة مستمرة لمخطط كهربية القلب، مع زيادة مضاعفة كل 1 - 2 دقيقة. أما وسطي الجرعة الإجمالي فهو حوالي 125 مكروغرام/ كيلو غرام. يعدُّ الأدينوزين بديلاً عن الفيراباميل في تسرع القلب فوق البطينـــي وربما يكون أسلم (لأنّ الأدينوزين قصير الفعل وليس له تأثير سلبـــي في التقلص) من الفيراباميل الذي يكون خطيراً إذا استعمل بأسلوبٍ خاطئ في تسرع القلب البطينـــي. لا تعُد التأثيرات الضائرة الناتجة من الأدينوزين خطيرة بسبب قصر فعلها، ولكنها قد تسبب الزلة dyspnoea الشديدة، والبيغ الوجهي، والألم الصدري، واضطراب النُّظْم العابر مثل بطء القلب. يجب أن لا يعطى الأدينوزين للمصابين بالربو، أو عند المصابين بالدرجة النهائية أو الثالثة من الإحصار الأذينـــي البطينـــي، أو متلازمة العقدة الجيبية المريضة (ما لم يكن للناظمة مكاناً Pacemaker).

التأثيرات القلبية للجهاز العصبـــي المستقل
Cardiac effects autonomic nervous system

تمارس بعض الأدوية المستعملة في اضطرابات النُّظْم أفعَالها من خلال *الجهاز العصبـــي المستقل* بمحاكاة أو مُناهَضة التأثيرات العصبية الودية أو اللاودّية التـــي تعصب القلب. إن النواقل العصبية في هذين الفرعين من الجهاز المستقل، أي

النورأدرينالين والأسيتيل كولين، تُناهَضُ وظيفياً بامتلاكها أفعالاً مُعاكِسَة opposing لإنتاج أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ضمن الخلية العضلية القلبية. تقترن مستقبلاتهما مع زوجٍ من البروتينات المثلوثية الرابطة لثلاثي فُسفات الغوانوزين Gi, Gs, Trimeic GTP-binding proteins. التـي تنبه وتثبط مُحلقة الأدينيليل على التوالي.

القسم الوُدي The sympathetic division: (المكوِّن الأدرينـي للجهاز العصبـي المستقل)، يمتلك التأثيرات القلبية التالية عندما يتنبه:

- تسرع القلب الناجم عن ازدياد سرعة تفريغ العقدة الجيبية الأذينية.
- ازدياد التلقائية في العقدة الأذينية البطينية وجملة بوركينـي – هيس.
- ازدياد التوصيل في جملة بوركينـي – هيس.
- ازدياد قوة التقلص.
- تقصير فترة الحِران.

إيزوبرينالين (أيزوبروتيرينول)
Isoprenaline (Isoproterenol)

هو ناهض للمستقبلة β بيتا الأدرينية يمكن أن يُعجل القلب عند وجود بطءٍ قلبـي كبير ناجمٍ عن الإحصار القلبـي، ما قبل غرز غرسة الناظم، الذي قلّما يحتاج إليه الآن. تكون تأثيراته الضائرة هي تلك المتوقعة من ناهضات المستقبلة بيتا الأدرينية وتتضمّن الرُعاش، والبيغ، والتعرق، والخفقان، والصداع، والإسهال.

العصب المُبْهَم The vagus nerve (الكولينـي المفعول، اللاودي)، يمتلك عندما يتنبّه *التأثيرات القلبية* التالية:

- بطء قلب ناجم عن إخماد العقدة الأذينية.
- بطء التوصيل وازدياد الحِران في العقدة الأذينية البطينية.
- قصر فترة حران الخلايا العضلية الأذينيّة.
- نقص استثارة عضل القلب.

تستعمل هذه التأثيرات في معالجة اضطرابات النظم.

ثمّة تناقص أيضاً في *قوة تقلص الخلايا* العضلية الأذينية والبطينية.

قد يتنبه *العصب المبهم* انعكاسياً بالعديد من المناورات manoeuvres الفيزيائية. قد يُبطِّء تنبيه المبهم أو يُنهي اضطراب النُّظْم فوق البطينـي ويجب أن يجرى بمراقبة مخطط كهربية القلب إذا كان ممكناً.

يفعِّلُ تدليك *الجيب السباتـي مستقبلات الشد*: يطبق الضغط الخارجي بلطف على جانب واحد خلال زمن معين ولكن لا يطبق على كلا الجانبين بالوقت نفسه. يكون بعض الأفراد ذوي حساسية شديدة لهذا الإجراء وقد يتطور لديهم بطء قلبـي ونقصٌ وخيمٌ في ضغط الدم.

تتضمن الطرق الأخرى *مناورة فالسالفا Valsalva* (شهيق عميق يتبعه بزفير مقابل المزمار المغلق، حيث ينبه كلاهما مستقبلات الشد في الرئتين وينقص العائد الوريدي إلى القلب). وإجراء مولر Muller (زفير عميق يتبعه شهيق مقابل المزمار المغلق)، يشجع المرضى على إنتاج الغثيان والتهوع *بوضع أصابعهم* في حلقهم.

تُحْصَرُ تأثيرات نشاط العصب المبهم *بالأتروبين Atropine* (فعل مضاد للمُسكارين)، وهو الفعل الذي يستعمل لتعجيل القلب خلال نوب بطء القلب الجيبـي التـي قد تحدث بعد احتشاء عضل القلب. تكون الجرعة حوالي 0.6 ميلي غرام وريدياً ويكرر عند الضرورة لجرعة عظمى 3 ميلي غرام باليوم. تتضمن التأثيرات الضائرة ما ينجمُ عن الإحصار المُسكارينـي أي جفاف الفم، وتغيم الرؤية، والاحتباس البولي، والتخليط والمَلْوَسَة.

التأثيرات الدوائية المُحرضة لاضطرابات النُّظْم
PROARRHYTHMIC DRUG EFFECTS

قد تسبب جميع الأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم نفسها اضطراب النُّظْم القلبـي أيضاً، لذا يجب استعمالها بحرص وبأسلوب مثالي بعد إتباع النصيحة من الاختصاصي فحسب. وكثيراً ما تشاهد مثل هذه التأثيرات المُحرضة لاضطرابات النُّظْم بالأدوية التـي تطيل فترة QT أو مركب QRS على مخطط كهربية القلب، يفاقم نقص بوتاسيوم الدم من الخطر. قد يسبب الكينيدين اضطراب نظم تسرعي عند حوالي 4 – 6% من المرضى. قد يقوم التأثير المحرض لاضطراب النُّظْم

flecainide بمضاعفة الوفيات الذي ظهر بتجربة كبت اضطراب النُّظُم القلبـي (CAST) (راجع ما سبق).

يحرض الديجوكسين أنواعاً من بطء القلب واضطرابات النُّظُم القلبية.

الاختيار بين الأدوية والتخليج الكهربي
CHOICE BETWEEN DRUGS AND ELECTROCONVERSION

غالباً ما تكون الصدمة الكهربائية ذات التيار المباشر (DC) المطبقة بالدرجة القصوى الطريقة الأفضل لتحويل اضطراب النُّظُم القلبـي إلى نظم جيبـي. تبدأ العديد من اضطرابات النُّظُم الأذينية أو البطينية نتيجةً لعوامل عملية عابرة ولكن عندما تبدأ هذه الاضطرابات فإن آليات الشذوذ تكون مستقلة ذاتياً. عندما تعطى صدمة كهربية ناجحة، ويُزال استقطاب القلب، سوف تخمد البؤرة المنتبذة والعقدة الجيبية الأذينية، وأما الجزء من القلب ذي التلقائية العالية فيستأنف عمله كناظم سائد.

يمتاز التخليج الكهربـي بأنه فوري، ولا يشبه الأدوية، التـي تحتاج أياماً أو أكثر حتـى تفعل، وكذلك فإن الجرعات الفعّالة والتأثيرات الضائرة للأدوية لا يمكن التكهن بها كثيراً وقد تكون خطيرة[6].

استعمالات التخليج الكهربـي Uses of electrical conversion. تسرع القلب فوق البطينـي والبطينـي، والرجفان البطينـي، والرجفان والرفرفة الأذينية، قد تفيد الأدوية للوقاية من النكس، مثل السوتالول والأميودارون.

معالجات نوعية SPECIFIC TREATMENTS[7]

بطء القلب الجيبي Sinus bradycardia

يتطلب بطء القلب الجيبـي المعالجة إذا كان أعراضياً مثل وجود نقص ضغط الدم أو نظم الإفلات، قد يسمح بطء القلب الكبير لبؤرة بطينية أن تأخذ محلها أو تؤدي إلى تسرع قلبـي بطينـي. يجب رفع قدم السرير ليساعد على العود الوريدي ويجب إعطاء الأتروبين وريدياً. يعدُ بطء القلب الأعراضي المزمن استطباباً لغرز ناظم pacemaker دائم.

الضربات الأذينية المنتبذة Atrial ectopic beats

قد يكفي إنقاص استعمال الشاي، والقهوة، والمشروبات التـي تحتوي الميثيل زانثين methylxanthine من أجل الضربات المنتبذة غير الناجمة عن مرض عضوي قلبـي. وعند اللزوم فقد تكون جرعة صغيرة من مُحصر مستقبلة β الأدرينية فعالة.

تسرع القلب فوق البطينـي الانتيابي (عودة الدخول الأذينية البطينية أو الأذينية)
Paroxysmal supraventricular (AV re-entrant or atrial) tachycardia

إذا كان التنبيه المبهمي (بتدليك السباتـي أو ببلع الكريمة المتجمدة Ice-cream) غير ناجح في النوب الحادة، فإن الأدينوزين يمتلك ميزة مزدوجة إذ إنه فعال في معظم تسرعات القلب، بينما لا يمتلك تأثيراً على تسرع القلب البطينـي. لذا فإن الاستجابة للمعالجة بالأدينوزين ذات قيمة تشخيصية. إنّ إعطاء الفيراباميل هو البديل من أجل التدبير العلاجي الحاد لتسرع القلب ذي *المركب الضيق narrow complex tachycardia*. أمّا إذا كان المريض مصاباً بصدمة دورانية نتيجة تسرع القلب أو إذا فشلت المعالجة الدوائية، فيجب تطبيق صدمة تحويل مباشرة، لتأثيرها الفوري. يعدُ *الفليكاينيد flecainide والسوتالول Sotalol* دوائيِّ الاختيار للوقاية من النوب.

[6] يمكن أن يفسر ليمان Lyman معالجة الصدمة بالرعب (الذي ينبه المبهم كما هو موصوف سابقاً) أو بالفرز الكهربائي. وصف الدكتور جيمس لي فانو، وهو دكتور من بلفاست Belfast، بتقريره بأن مزارعاً غطى كل الاحتمالين. كان يعانـي من نوب الخفقان والدوخة لمدة 30 عاماً. عندما حصل عليهما، أولاً، قفز من البرميل وضرب قدمه بشدة على الأرض في الهبوط. ولكن ذلك أصبح أقل فعالية مع الزمن. ولذا كان شفاؤه الثانـي بنـزع ملابسه، وتسلق السلم ثم القفز من مرتفع عالٍ في خزان الماء البارد في مزرعته. ثمّ اكتشف لاحقاً بأن العلاج المفضل كان مسك قبضة السياج ذات 6 فولط كهربائياً – على الرغم من أنه لو كان يلبس جزمة الويلينغتون (المطاطية) لكان عليه أن يورض الصدمة، بالإضافة لمسك السياج بيد واحدة، فقد دفع عفوياً بإصبع اليد الأخرى على الأرض.

[7] راجع أيضاً الدلائل الإرشادية لمجلس الإنعاش في المملكة المتحدة (شكل 2.24).

الرجفان الأذينـــي Atrial Fibrillation (AF)

تتضمّن الخيارات العلاجية:

- المعالجة مقابل عدم المعالجة.
- التحويل conversion مقابل ضبط السرعة.
- التحويل المباشر مقابل التحويل المتأخر.
- الأدوية مقابل التحويل المباشر.

تتضمن المعلومات المطلوبة ما يلي:

- السرعة البطينية (طبيعية، أو عالية).
- حالة الديناميكا الدموية (طبيعية أو منقوصة).
- حجم الأذين (طبيعي أو متضخم).

يوجد الرجفان الأذينـــي عند العديد من المرضى على نحو عارض على خلفية وجود مرض قلبـــي وعائي، مع أذينة كبيرة. عندما توجد أعراض ذات تاريخ طويل، فلابدَّ من *المداواة لضبط السرعة rate-controlling medication* مثل مُحصر بيتا، أو الديجوكسين أو مناهض الكالسيوم. أمّا إذا تبيّن أن الحالة ذات تاريخ قصير (أسابيع)، والأذينة ليست متضخمة، أو كان هناك بدء حديث لفشل قلبـــي أو صدمة قلبية، فيجب محاولة تقويم *نظم القلب Cardioversion*. يفضل التحويل *الكهربـــي* (تيار مباشر DC). عندما تكون المعالجة مُلحة، وربما تنجح عند المريض المتمسك بنظم جيبـــي. غالباً ما يتطلب تحصيل التحويل *الفارماكولوجي بالأميودارون* من ساعات إلى أيام، ويفيد هذا الدواء أيضاً عند المرضى ليعودوا بسرعة إلى الرجفان الأذينـــي بعد التحويل بالتيار المباشر.

عندما يكون التحويل غير عاجل، فيجب أن يُؤَخَّر لمدة شهر لكي يسمح بتأسيس معالجة مضاد للتخثر بالوارفارين warfarin، ويجب أن تستمر هذه المعالجة إلى 4 أسابيع بعد ذلك. إذا أصيب المرضى بالرجفان الأذينـــي مرة أخرى بعد تحويلات مسبقة، فإن الأميودارون هو دواء الاختيار على نحو يسبق محاولات تقويم النَّظْم القلبـــي. يستعمل الأميودارون أيضاً لكبت نوب تسرع القلب فوق البطينـــي والرجفان البطينـــي.

معالجات إضافية في الرجفان الأذينـــي المزمن Additional treatments in chronic atrial fibrillation. غالباً ما تكون المعالجة المديدة بالوارفارين إلزامية لإنقاص المضاعفات الصميّة. ربّما تكون نجاعة الأسبرين كعامل مضاد للصُمة أقل في هذه المجموعة. ولكن تبين أنه ذو قيمة عند المرضى الذين لا يلائمهم الوارفارين.

الرفرفة الأذينية Atrial flutter

ثمّة شك بأن يكون منشأ الرفرفة الأذينية أو عقابيلها ناجمة عن الرجفان الأذينـــي. تكون السرعة البطينية عادة أسرع (نموذجياً، نصف سرعة الأذينة 300، وتجلي حصار 1:2)، التـــي تكون سريعة جداً ولا تترك دون معالجة. ربّما يمتلك المرض هذا النَّظْم المشابه لمدة طويلة، ثمة إمكانية قليلة لتراكم الخثرة الأذينية. قد يعدُ التحويل دون مضاد التخثر مأموناً أحياناً ولكن عادة ما يكون مضاد التخثر مطلوباً. يجب أن لا يترك المصابون بالرفرفة الأذينية المزمنة، وعادة ما يعيد التحويل بالتيار المباشر النَّظْم إلى النَّظْم الجيبـــي أو ينتج عنه رجفان أذينـــي، ويعالج الأخير كما سبق. عندما يفشل تحويل المرضى أو عند عودة الرفرفة الأذينية فيجب إحالتهم لتطبيق الانفصال بالذبذبة الراديوية radio-frequency ablation التـــي تكون ذات فعالية عالية وقد تنـــزع سبب الرفرفة الأذينية عند أكثر من 80% من الحالات.

تسرع القلب الأذيني مع الإحصار الأذيني البطيني المتغير Atrial tachycardia with variable AV block

تكون سرعة الأذينة حوالي 120 – 150/دقيقة، ويشيع وجود الإحصار الأذينـــي البطينـــي. إذا كان المريض يتناول الديجوكسين، فيجب أن يشك به كسبب لاضطراب النَّظْم ويوقف إذا كان المريض لا يستعمل الديجوكسين، فربما يستعمل لضبط السرعة البطينية. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى الانفصال بالذبذبة الراديوية radio-frequency ablation.

إحصار القلب Heart block

إنّ استعمال النواظم pacemakers الدائم هو خارج نطاق هذا الكتاب. قد يتحسن التوصيل الأذينـــي البطينـــي بالأتروبين على نحو إسعافي (إحصار مبهمي مُضاد للمُسكارين) (0.6 ميلي غرام وريدياً) أو الأيزوبرينالين (ناهض مستقبلة β الأدرينية) (0.5 – 10 مكروغرام/ دقيقة، وريدياً). قد يحتاج

لأسلاك الإنظام pacing المؤقتة قبل إحالة المريض إلى غرس الناظمة pacemaker.

متلازمة (وولف - باركنسون - وايت) ما قبل الاستثارة
Pre-excitation (Wolff-Parkinson-White) syndrome

تحدث هذه المتلازمة عند الأفراد الأصحاء الذين لديهم شذوذات (إضافية) في السبل الأذينية البطينية، وغالباً ما يعانون من نوب تسرع قلبـي بعودة الدخول الأذينـي البطينـي الانتيابـي أو الرجفان الأذينـي. غالباً ما تستعمل أدوية تكبت الضربات المنتبذة البدئية وتؤخر التوصيل عبر السبيل الإضافي للوقاية من النوب مثل sotalol أو flecaimide أو amiodarone. قد يزيد الديجوكسين والفيراباميل التوصيل عبر السبل الشاذة وينبغي عدم استعمالهما. قد يُحتاج للتحويل الكهربـي لإعادة النُّظْم الجيبـي عندما تكون السرعة البطينية شديدة جداً. غالباً ما يساعد الانفصال بالذبذبة الراديوية على الشفاء.

الضربات البطينية المبتسرة

Ventricular premature beats

تشيع هذه الضربات بعد احتشاء عضل القلب، وتكمن أهميتها الخاصة بأن موجة -R (على مخطط كهربة القلب) كضربة منتبذة، تتطور خلال الضربة الطبيعية أو خلال الأطوار الذروية من موجة T للضربة الطبيعية، التـي قد تُورث التسرع القلبـي البطينـي أو الرجفان (ظاهرة R - على - T). يصل حوالي 80% من المصابين باحتشاء عضل القلب إلى الرجفان البطينـي الذي يكون مسبقاً بشكل ضربات بطينية مبتسرة. إنّ اللغنوكايين (ليدوكايين) فعّالٌ في كبت الضربات البطينية المنتبذة ولكن غالباً ما لا يستعمل عند وجود زيادة في الاختطار الإجمالي.

تسرع القلب البطينـي Ventricular tachycardia

يتطلب تسرع القلب البطينـي معالجة إسعافية إذ غالباً ما يؤدي إلى رجفان بطينـي وتوقف الدوران. قد توقف قبضة الإبهام القوية على منتصف القص أو البرك precordium تسرع القلب أحياناً. أمّا إذا حصل تدهور سريع في الديناميكيا الدموية، فيكون التحويل الكهربـي هو الخيار العلاجي، قد يُبدأ بالمعالجة باللغنوكايين (ليدوكايين) وريدياً، أو يعطى الأميودارون وريدياً إذا فشل ذلك وإذا كانت حالة المريض القلبية الوعائية جيدة. يفضل الأميودارون أو السوتالول لمعالجة تسرع القلب البطينـي الناكس. ولا توجد دواعي لاستعمال الميكسيليتين Mexiletine، أو الديسوبيراميد، أو البروكاييناميد، أو الكينيدين أو البروبافينون. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى إزالة الرجفان بزرع مقوم نظم القلب implantable cardioverter defibrillator (ICD).

الرجفان البطيني وتوقف القلب
Ventricular fibrillation and cardiac arrest

عادة ما ينجم الرجفان البطينـي عن احتشاء عضل القلب أو عن نقص التروية أو عن المرض القلبـي العضوي الخطير وهو السبب الرئيسي لتوقف القلب. أُصدرت الدلائل الإرشادية للتدبير العلاجي من قبل مجلس الإنعاش في المملكة المتحدة UK كما يظهر في (الشكلين 2.24 و3.24). يجب إحالة المرضى الذين يعانون من خطر *الموت القلبـي المفاجئ* (SCD) للقيام بزرع مقوم نظم القلب لإزالة الرجفان (ICD).

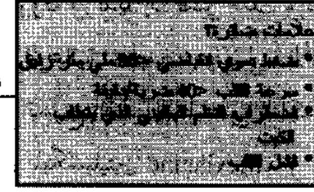
متلازمة QT الطويلة Long QT syndromes

تنجم هذه المتلازمة عن خلل وظيفي في القنوات الأيونية، الذي يؤدي إلى اختلال عودة الاستقطاب (الذي يعبر عنه بتطاول فترة QT) وتتميز بتسرع قلب بطينـي وفتل النقاط torsade de pointes[8]. تتراوح الأعراض من نوب الغشي إلى توقف القلب. يكون عدد ضخم من *الأدوية* المختلفة مسؤولاً عن الشكل *المكتسب* لهذه الحالة (تتضمّن أدوية اضطراب النظم، ومضادات المكروبات، ومناهضات مستقبل H_1 - هيستامينية، مناهضات مستقبل السيروتونين) وأما العوامل المؤهبة فهي الجنس، والبطء الحديث في سرعة القلب، ونقص بوتاسيوم الدم[9]. تنجم الأشكال الخلقية من متلازمة QT الطويلة من طفرات في الجينات المُشفرة للقنوات الأيونية Ion channels، يظهر بعضها بعد التعرض للأدوية.

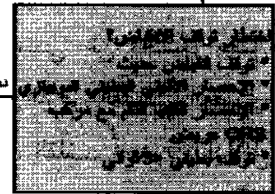
---

[8] فرنسي: torsade - فتل twist + نقطة point، تشير جملة "فتل النقاط" إلى متوالية مميّزة للأعلى يتبعها إلى الأسفل QRS.

[9] Viskin S 1999 Lancet 354: 1625 – 1633







الشكل 2.24: بروتوكول معالجة اللانظميات القلبية في المستشفى بالإذن من المجلس البريطانـــي للإنعاش (الطبعة الأخيرة متاحة على الموقع (www.resus.org.uk

الخلاصة Summary

- قد تعالج اضطرابات النَّظْم على نحو مباشر بأسلوب فيزيائي كهربـــي، أو فارماكولوجي أو جراحي. يزداد كثيراً جداً استعمال الجذ ablation بالذبذبة الراديوية واستعمال أجهزة مثل النواظم الدائمة وICDS، وينحط استعمال الأدوية نسبياً، غالباً ما تستعمل الأدوية الآن كعلاجات مساعدة.
- يتأثر الاختيار بين الأدوية جزئياً بالتنبؤات النظرية لفعل الأدوية على الخلية القلبية ولكن يتأثر كثيراً من الملاحظات القصيرة الأمد والمديدة لنجاعة هذه الأدوية ومأمونيتها.
- قد تكون الأدوية المضادة لاضطراب النَّظْم خطيرة، ويجب عدم استعمالها إلا عند وجود الأعراض أو عندما يكون المريض مصاباً بديناميكية دموية منقوصة.
- يعدُ الأدينوزين الخيار العلاجي لتشخيص اضطراب النَّظْم فوق البطينـــي واعتكاسه. أما الفيراباميل فهو البديل في التدبير العلاجي لتسرع القلب ذي المركب الضيق.
- إنَ الأميودارون فعّال جدّاً لعكس الرجفان الأذينـــي والوقاية من تسرع القلب البطينـــي ولكنه يمتلك بعض التأثيرات الضائرة.
- يستبقي الديجوكسين دوراً فريداً كمضاد اضطراب نظم قلبـــي ذي تأثير إيجابـــي على التقلص، ويفيد كثيراً في بطء التوصيل الأذينـــي البطينـــي الحاصل في الرجفان الأذينـــي.

فشل القلب ومعالجته
Cardiac failure and its treatment

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية
SOME PHYSIOLGY AND PATHOPHYSIOLOGY

يعتمد نتاج القلب (CO) على سرعة التوصيل القلبـــي (HR) وحجم الدم المقذوف مع كل ضربة beat، حجم السكتة strock (SV)؛ الذي يعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$CO = HR \times SV$$

تتضمن العوامل الثلاثة التـــي تنظم حجم السكتة Stroke volume طليعة التحميل، والحمولة التلوية والقلوصية.

- طليعة *التحميل* preload هي التحميل القلبـــي المُحدث بحجم الدم المقذوف من الأذين الأيسر إلى البطين الأيسر (في نماية الانبساط البطينـــي) الذي يجب أن يقذف مع كل تقلص. يمكن أن يُرى ذلك أيضاً كمقدار الشد الذي يخضع إليه البطين الأيسر. وكما ترتفع طليعة التحميل، كذلك يحصل في درجة من الشد ويزداد طول الألياف العضلية القلبية. ولذا تكون طليعة التحميل هي حجم التحميل وقد تكون مفرطة عندما يكون هناك قصور صمامي مثلاً.

تسرع القلب ذي المعقد العريض
(عالج على أساس تسرع قلبي بُطيني)
إذا لم يتم مسبقاً، أعط الأكسجين ووطد طريقاً وريدياً متاحاً.

[redacted]

لا ← استعمال بروتوكول الرجفان البطيني VF

نعم

علامات خطرة؟
• ضغط دم انقباضي 90 ملي متر زئبق
• ألم صدري
• فشل قلبي
• سرعة 150 ضربة/ دقيقة

نعم ← اطلب مساعدة خبير

تزامن صدمة تيار مباشر
100 J : 200 J : 360 J
أو طاقة مكافئة ثنائية الطور

إذا عُلم أن البوتاسيوم منخفض
راجع القائمة

[redacted]

* أميودارون 150 ملي غرام بالوريد
خلال عشرة 10 دقائق

تقوم نظم القلب الإضافي عند الضرورة

في الحالات الحرونة يجب مراعاة العوامل
الفارماكولوجية الإضافية
أميودارون، ليدوكايين، بروكاييناميد أو سوتالول،
الرجفان الأذيني السريعة.
تحذير: خمود عضلة القلب المحرض دوائياً.

لا ←

إذا عُلم أن البوتاسيوم منخفض
راجع القائمة

أميودارون 150 ميلي غرام بالوريد على مدى
10 دقائق
أو
ليدوكايين وريدي 50 ميلي غرام على مدى
دقيقتين حتى الجرعة العظمى 200 ميلي

اطلب مساعدة الخبير

تزامن صدمة تيار مباشر
J360:J200: J100
أو طاقة ثنائية الطور ملائمة

إعطاء آخر للأميودارون 150 ميلي غرام إذا كان
ضرورياً. بالوريد على مدى 10 دقائق ثم 300
ميلي غرام على مدى ساعة وتعاد الصدمة

وضعت الجرعات على أساس وسطي وزن جسم عند البالغين.
* ملاحظة 1: يُستعمل المغنزيوم لاشتداد torsades de pointes أو إنظام عالي السرعة pacing (يُحبّذ مساعدة الخبير بقوة).
† ملاحظة 2: تعطى صدمة التحويل الكهربي دائماً تحت التركين/التخدير العام


B

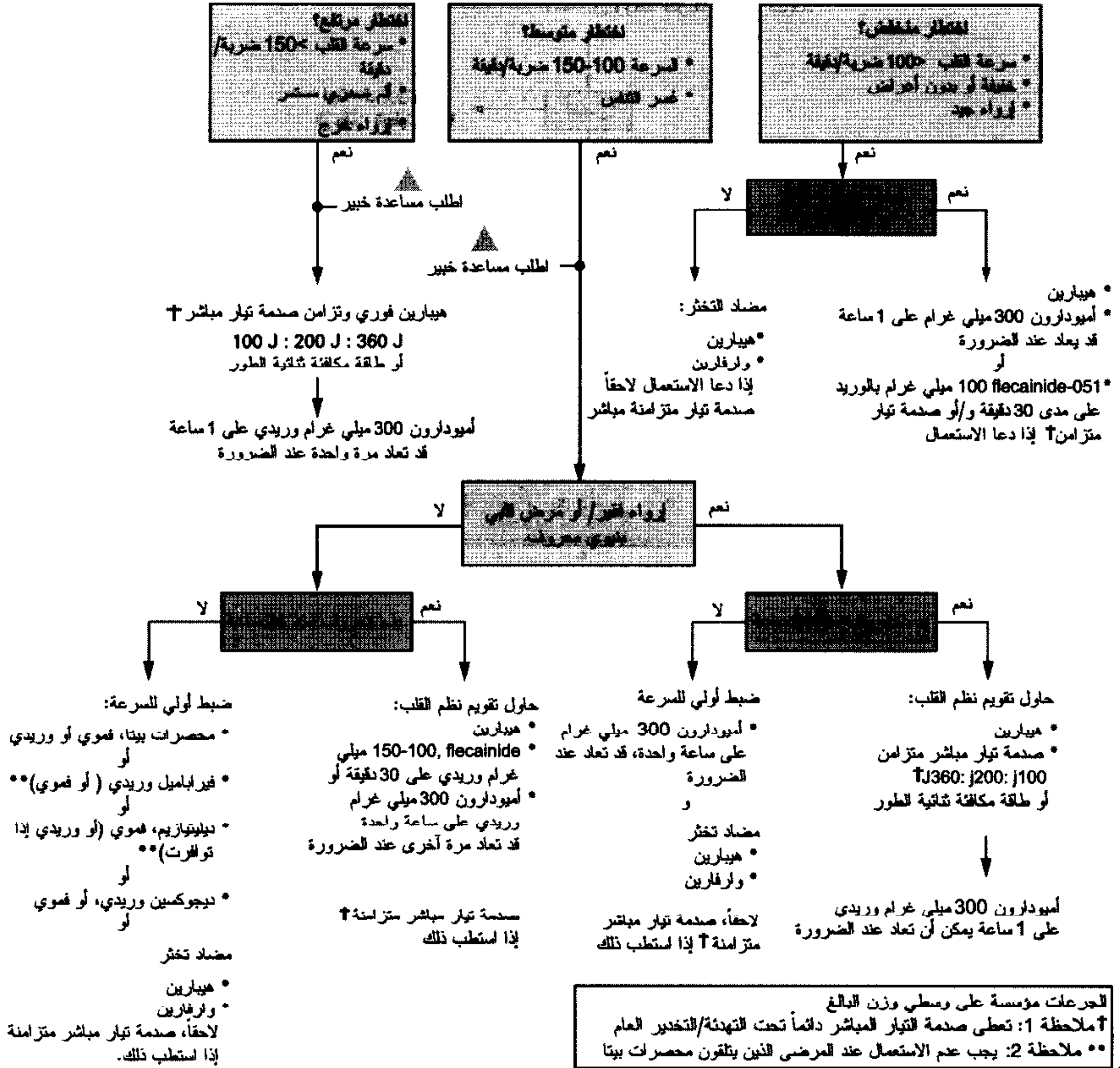
تابع **الشكل 2.24**

• *الحمولة التلوية Afterload*. ترجع الحمولة التلوية إلى التحميل على البطين المتقلص المُحدث بمقاومة الدم المقذوف من البطين إلى الجملة الشريانية، كما في المقاومة المحيطية الإجمالية. ولذا فإن الحمولة التلوية هي تحميل انضغاطي وتكون مفرطة كما في فرط ضغط الدم الشرياني.

• *القلوصية contractility*. ترجع القلوصية إلى قدرة عضل القلب على توليد القوة الضرورية للاستجابة لطليعة التحميل والتغلب على الحمولة التلوية.

تعريف الفشل القلبي
DEFINITION OF CARDIAC FAILURE

يتجلى الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يزود جميع الأعضاء بالإمداد الدموي الملاءم للمتطلبات. يضمن هذا التعريف زوجاً من العناصر: الأول، قد يكون نتاج القلب طبيعياً عند الراحة، الثاني، عندما يزداد الطلب فإن إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ والكليتين) يُصاب على حساب الأنسجة الأخرى، خاصة العضلات الهيكلية. يُصان الضغط الشرياني المجموعي الإجمالي أيضاً حتى مرحلة متأخرة.



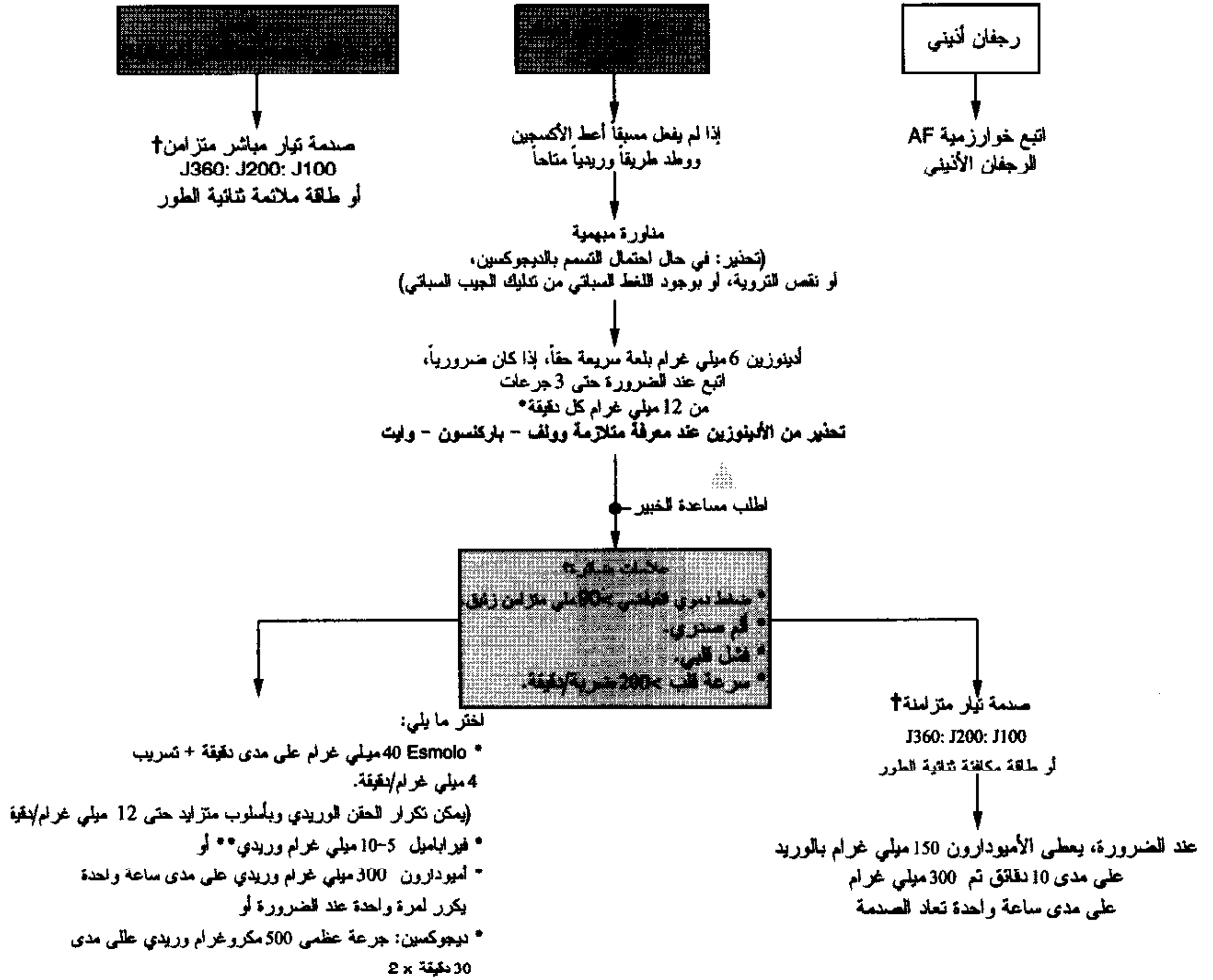
تابع الشكل 2.24

تتبع هذه الاستجابات التفعيل العصبي الصماوي عندما يبدأ القلب بالفشل.

تكمن الأهمية العلاجية لتمييز هذه الفيزيولوجية المرضية بأن العديد من الشذوذات العصبية الصماوية في الفشل القلبي ولاسيّما ارتفاع الرينين ونشاط الودي يمكن أن تنجم عن الأدوية المستعملة في المعالجة، بالإضافة للمرض. لا يتبدل الإرواء الدموي على نحو مبكر في الفشل القلبي، بينما تنبه المدرات البولية وموسعات الأوعية إنتاج الرينين والنورأدرينالين عبر أفعالها على الجهاز المجاور للكبيبات في الكلية وعبر منعكس الضغط الشرياني على التوالي.

يوجد الشذوذ الصماوي المبكر في معظم أنماط المرض القلبي بازدياد إطلاق الهرمونات الخاصة بالقلب، أي الببتيدات المُدرة للصوديوم ANP وBNP (A للأذينة، B للدماغ) التي اكتشفت أولاً، وربما أصبح تركيزها البلازمي مرشداً للمعالجة[10]. تكبت هذه الببتيدات الإنتاج السوي

[10] Troughton RW et al 2000 Lancet 355: 1126 – 1130.



تابع **الشكل 2.24**

للألدوستيرون، ولكن يظهر أن هذا الكبت قد يُهمل overridden في الفشل القلبـــي.

منحنى ستارلنغ وفشل القلب

THE STARLING CURVE AND CARDIAC FAILURE

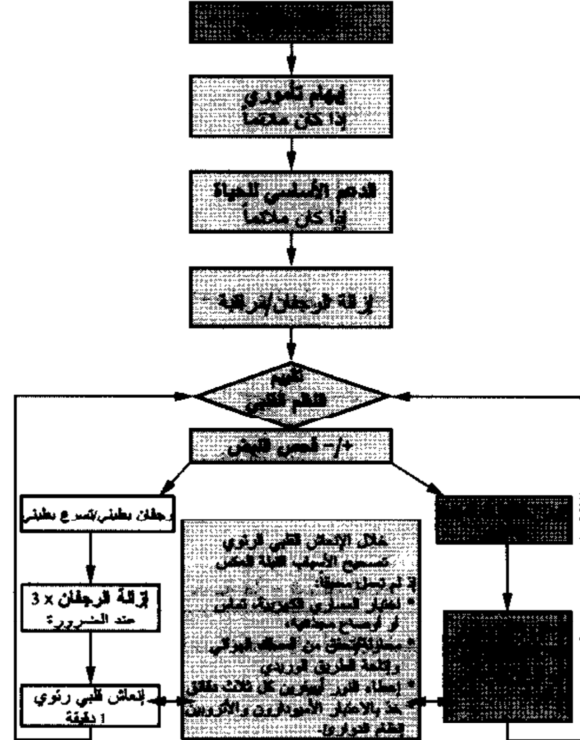
يصف منحنـــى ستارلنغ[11] بدرجة رئيسية ازدياد قلوصية ألياف عضل القلب استجابة لازدياد الشد stretch، يمكن أن يستقطب كامل البطين لشرح العلاقة الطبيعية بين ضغط الامتلاء والكسر القذفي ejection fraction (الشكل 4.24). يتجلّى معظم المصابين بفشـــل القلب في الطور A من العلاقة،

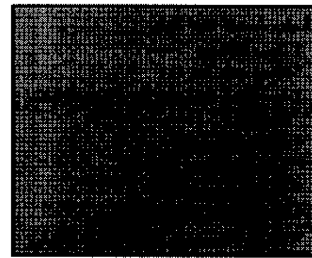
---

[11] Eenest Henry Starling 1866 – 1927. Professor of physiology University College, London. He also coined the word hormone.

وقبل وجود توسع عيانـــي (الطور B اللامعاوض). بينما تحسِّن المعالجة المُدرة للبول الأعراض الاحتقانية لفشل القلب التـــي تنجم عن ازدياد الضغط الامتلائي (*طليعة التحميل*)، فهي تنقص في الحقيقة نتاج القلب عند معظم المرضى. وبحسب ما إذا كان العرض السائد هو ضيق النفس (الناجم عن احتقان وريدي رئوي) أو *التعب* (الناجم عن نقص نتاج القلب) يشعر المرضى بأنهم أفضل أو *أسوأ*، ربّما تكون المنفعة الرئيسية من استعمال مثبطات ACE في فشل القلب هو تأثيرها الموفِّر لإدرار البول.

خوارزمية دعم الحياة المتقدم للتدبير العلاجي لتوقف القلب عند البالغين

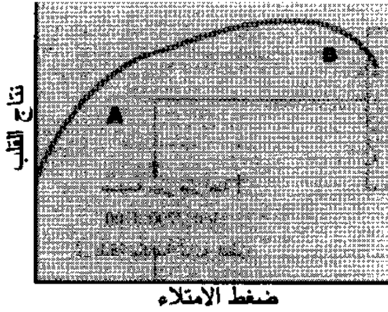




الشكل 3.24: الدعم الحياتـــي المتقدم للقلب (BLS: الدعم الأساسي للحياة) بالإذن من جمعية الإنعاش في المملكة المتحدة يوجد الإخراج الخير على الموقع www.resuse.org.uk

التاريخ الطبيعي لفشل القلب المزمن
NATURAL HISTORY OF CHRONIC CARDIAC FAILURE

يمكن أن تصنف وخامة الفشل القلبـــي جانب السرير وفقاً لقدرة المريض على العمل دون ضيق النفس، وتعرض جمعية القلب في نيويورك (NYHA) تصنيفاً تقريبياً للمآل prognosis، وتكون الدرجة الأسوأ في هذا التصنيف (الصنف 4) أسوأ من السرطانات[12]. ويموت معظم المصابين بفشل القلب من اضطرابات النَّظْم بدلاً من اللامعاوضة اللاانتهائية، وغالباً ما يتحسن المآل بالأدوية التـــي تزيد تعرض القلب لارتفاع آخر في تركيز الكاتيكولامينات (بعض موسعات الأدوية، انظر أدناه).



الشكل 4.24: علاقة منحنـــي ستارلنغ بين ضغط الامتلاء ونتاج القلب. في الطور A تناقص حجم الدم (بالمُدرات البولية) ينقص من الضغط الامتلائي والنتاج القلبـــي. في الطور B تناقص حجم الدم ينقص من الضغط الامتلائي ويزيد النتاج القلبـــي. يمثل الخط العمودي نتاج القلب والأفقي الضغط الامتلائي.

OBJECTIVES OF TREATMENT أغراض المعالجة

تتضمن كما في اضطراب النَّظْم القلبـــي ما يلي:

- إنقاص المَرَاضَة.
- إنقاص مُعَدَّل الوفيات.

ثمة بعض التوتر بين هذين الغرضين فيما يتعلق بفعل

[12] جمعية نيويورك القلبية NYHA
الصنف I – زلة صغرى (عدا التمرين المعتدل)
الصنف II – زلة أثناء المشي على السطح المستوي
الصنف III – زلة أثناء الدخول أو الخروج من السرير
الصنف IV – زلة أثناء الاستلقاء بالسرير

الأدوية المُدرة للبول والموسعة للأوعية، التـــي تحسن الأعراض مؤقتاً، قد تعرض البُقيا survival للخطر. وثمّة توتر آخر بين احتياجات معالجة ملامح الفشل القُدمانـــي، أو نتاج منخفض، وفشل ارتدادي backward، أو الملامح الاحتقانية. إن العرض الرئيسي لنتاج القلب المنخفض هو التعب fatigue الذي يصعب تقديره كمياً، ويميل المرضى لضبط معالجتهم بدرجة أكبر من ضبط الاحتقان الوريدي.

الغايات الديناميكية الدموية من المعالجة الدوائية Haemodynamic aims of drug therapy

قد ينجم فشل القلب الحاد أو المزمن عن مرض في العضل القلبـــي نفسه، ولاسيّما الإقفار ischaemic، أو التحميل المفرط المفروض imposed عليه عبر فرط ضغط الدم الشريانـــي، أو المرض الصمامي أو التحويلة الشريانية الوريدية. يتطلب التدبير العلاجي تفريج أي سبب مستبطن قابل للمعالجة أو متفاقم، وكذلك المعالجة المباشرة للفشل نفسه.

تفيد المعالجة في التمييز بين قدرة عضل القلب لضخ الدم والتحميل المقابل لما يتوجب على القلب عمله. يتنبه عضل القلب الفاشل بشدة حتـــى يتقلص بازدياد السَوْق drive الودي الذي تحاول الجهود العلاجية أن تحرضه وظيفياً على نحو قوي والتـــي ربما تكون غير نافعة وحدها. على الرغم من المحاولات العديدة في السنوات الحديثة، يبقى الديجوكسين الدواء الملائم المؤثر في التقلص القلبـــي inotropic للاستعمال الفموي المزمن. وبأسلوب متباين، تكون العوامل التـــي تنقص طليعة التحميل والحمولة التِلوية فعالة جداً، ولاسيما عندما يزداد حجم البطين الأيسر. (التـــي تكون أقل تكهناً لفشل البطين الأيمن). أما الخطر الرئيسي لاستعمال هذه العوامل فهو الانخفاض الحاسم في نتاج القلب أحياناً عند المرضى الذين يعتمد نتاج القلب لديهم على الضغط الامتلائي العالي للبطين الأيسر، كما في نفاد الحجم باستعمال المُدر البولي أو عند المصابين بتضيق مِترالي mitral stenosis.

تصنيف الأدوية CALSSIFICATION OF DRUGSD

تصنّف الأدوية حسب إنتاجها

إنقاص طليعة التحميل Reduction of preload

المدرات البولية Diuretics تزيد المدرات البولية من فقدان الملح والماء، وتنقص حجم الدم وتخفض ضغط الامتلاء الوريدي المفرط (راجع الفصل 26). وتلطف الملامح الاحتقانية الوذمية oedema في الرئتين والمحيط؛ عندما يتضخم القلب تضخماً عيانياً grossly، فإن نتاج القلب سوف يزداد أيضاً (راجع المناقشة في منحنـــي ستارلنغ).

النترات Nitrates (راجع الفصل 23 أيضاً) توسع العضلات الملساء في أوعية المُواسعة capacitance الوريدية، وتزيد من حجم السرير الوعائي الوريدي (الذي يؤلف 80% في الحالة الطبيعية من الجملة الوعائية كاملة). ينقص ضغط البطين الامتلائي، ولذا ينقص شد جدار القلب، وتنقص متطلبات عضل القلب للأكسجين. يكون الفعل الموسع للشرينات قليلاً نسبياً. قد تعطى ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان 0.3 – 1 ميلي غرام من أجل فشل البطين الأيسر الحاد وغالباً ما تكرر عند الضرورة أو تعطى تسريباً وريدياً – 200 10 مكروغرام/دقيقة. قد يعطى في فشل البطين الأيسر المزمن ثنائي نترات ايزوسوربيد 40 – 160 ميلي غرام/يومياً بالفم على شكل جرعات مقسمة أو أحادي نترات ايزوسوربيد 80 40 – ميلي غرام/يوم. تتحسن السعة الجهدية ولكن قد يتطور تحمل Tolerance النترات مع الاستعمال المزمن. الصداع، الذي يميل لتحديد جرعة النترات المستعملة في الذبحة، هو الذي يعدُ مشكلة صغيرة في فشل القلب؛ ربما بسبب تضيق الأوعية الموجود مسبقاً.

إنقاص الحمولة التِلوية Reduction of afterload

الهيدرالازين Hydralazine (راجع الفصل 23) يرخي الهيدرالازين العضلات الملساء الشريانية وينقص المقاومة الوعائية المحيطية، ويحدد تسرع القلب الانعكاسي من فائدته وقد تتحرض الذئبة الحمامية عندما تتجاوز الجرعة 100 ميلي غرام يومياً.

إنقاص طليعة التحميل والحمولة التلوية Reduction of preload and afterload

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE (راجع الفصل

23 أيضاً) تعمل من خلال:

- إنقاص الحمولة التلوية، إذ تمنع تحول أنجيوتنسين I إلى الشكل الفعال، أنجيوتنسين II، الذي يعدُّ مضيقاً قوياً للأوعية، ويكون موجوداً في البلازما بتركيز عالٍ في فشل القلب.
- إنقاص طليعة التحميل، لأن تشكل الألدوستيرون ينتج عنه احتباس الملح والماء (ازدياد حجم الدم)، ولذا تكون الوقاية بإنقاص الأنجيوتنسين II.

تكون مثبطات ACE الأدوية الوحيدة التـــي تنقص المقاومة المحيطية (الحمولة التلوية) والتـــي لا تسبب تفعيلاً انعكاسياً للحملة الودية. قارنت دراسة CONSENSUS الإينالابريل enalapril مع الغُفل Placebo عند المصابين بالفشل القلبـــي NYHA من الصنف IV، تبين أن 26% من المصابين في مجموعة الإينالابريل قد ماتوا بعد ستة أشهر مقارنة مع 44% في مجموعة الشاهد. ونقصت الوفيات بين المصابين بفشل قلبـــي مترقٍ[13]. توجد بينة الآن من العديد من الدراسات المديدة التـــي أظهرت بأن تثبيط ACE يُحسن البقيا Survival وينقص الإدخال إلى المستشفى لمعالجة فشل القلب[14].

يجب أن تعطى جرعة *اختبار test dose* للمصابين بفشل القلب (أو الذين يتناولون مسبقاً مُدراً بولياً لسبب آخر مثل فرط ضغط الدم). قد تعتمد كثيراً صيانة ضغط الدم عند مثل هؤلاء الأفراد بدرجة على تفعيل جملة الرينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون وقد تسبب الجرعة المعيارية Standard dose انخفاضاً كارثياً في ضغط الدم. تعدُّ جميع مثبطات ACE، عدا الكابتوبريل captopril (بما فيها الأينالابريل) طلائع دوائية، لأنها تكون غير فعالة لعدة ساعات بعد إعطاء الجرعة. يعطى هذا الأفضلية لاستعمال الكابتوبريل بجرعته (جرعاته) الأولية تحت إشراف طبـــي، يمتلك الكابتوبريل أقصر عمر نصفي $t_{1/2}$ ولذا يُعاكس نقص ضغط الدم بسرعة كبيرة، تتوافر بدائل عديدة تنتمي إلى مثبطات ACE (راجع الفصل 23) التـــي تمتلك عمراً نصفياً $t_{1/2}$ طويلاً مما يوحي بأن الجرعات الأولية سوف تمتلك تأثيراً تراكمياً على ضغط الدم لعدة أيام، تُجنِّب مثبطات ACE المديدة المفعول مثل *الليزينوبريل Lisinopril* (عمره النصفي 12 ساعة) و*Perindopril* (عمره النصفي 31 ساعة) اختطار الانخفاض المفاجئ في ضغط الدم أو الوظيفة الكلوية (الترشيح الكبيبـــي) بعد الجرعة الأولى. يمكن البدء بهذه الأدوية خارج المستشفى، عند المرضى الذين لا يرجّح أن يكون لديهم رينين بلازمي مرتفع (غياب الوذمة العيانية أو مرض التصلب العصيدي المنتشر). وتقتضي الحكمة أن تنظم الجرعة الأولى لتؤخذ قبل الذهاب للسرير.

مُحصرات المستقبلة بيتا الأدرينية Beta-adrenoceptor blockers. إن الإدراك بأن مساق فشل القلب المزمن يمكن أن يتعرض للضرر بتفعيل جُملتـــيّ الرينين – أنجيوتنسين ألدوستيرون والجهاز العصبـــي المركزي أدى إلى استقصاء إمكانية المنفعة من مستقبلات بيتا الأدرينية في حالة معينة، وعلى نحو متناقض، يكون لمثل هذه الأدوية تأثير ضائر. إذ أظهرت التجارب السريرية بأن الكارفيدولول carvedilol, bisoprolol، أو البيزوبرولول، أو الميتوبرولول metoprolol تخفض معدَّل الوفيات وتنقص مدة المكث في المستشفى عندما تضاف إلى المدرات البولية، والديجوكسين ومثبطات ACE (انظر أدناه).

السبيرونولاكتون Spironolactone يرتفع الألدوستيرون في البلازما في فشل القلب. يفعل السبيرونولاكتون كمدرٍ بولي ويقوم بحصار تنافسي لُمستَقبِلة الألدوستيرون، ولكنه يمتلك بالإضافة لذلك تأثيراً على النتاج في فشل القلب.

قلّما يستعمل الفينتولامين Phentolamine أو نتروبروسيد الصوديوم (راجع الفصل 23) (تسريباً وريدياً) عندما يترافق فشل القلب الحاد مع ضغط دموي مرتفع.

تنبيه عضل القلب Stimulation of myocardium

الديجوكسين Digoxin: يُحسن الديجوكسين قلوصية عضل القلب (*تأثير إيجابـــي* في التقلص القلبـــي) بأسلوب فعال في القلب الفاشل المتوسع وفي الاستعمال المديد حالما تتم السيطرة على نوبة الفشل القلبـــي. يحدث هذا التأثير عند

---

13 The CONSENSUS Trial Study Group 1987 New England Journal of Medicine 316: 1429 – 1435

14 Flather M D et al 2000 Lancet 355: 1575 – 1587

ذوي النُّظْم الجيبـي، وينفصل عن فعله (ميقاتية سلبية) المنقص لسرعة البطين وهذا يُحسن الامتلاء البطيني في حالة الرجفان الأذيني. استعمل الديجيتال منذ أكثر من 200 سنة من أجل الخزب dropsy، قدمت تجربة DIG بعض التفريج للأطباء الذين يرغبون ببينة من المنفعة المديدة[15]. كان ذلك مقارنة عشوائية استباقية بين الديجوكسين والغُفل عند حوالي 7788 مريضاً من جمعية القلب في نيويورك NYHA من الصنف II إلى III من فشل القلب والنظم الجيبي، تلقّى هؤلاء أحد مثبطات ACE ومُدراً بولياً. لم يكن ثمّة فرق في معدل الوفيات الإجمالي بين هاتين المجموعتين ولكن المرضى الذين تناولوا الديجوكسين أصيبوا بنوب أقل وكان إدخالهم للمستشفى أقل بسبب فشل القلب المتدهور؛ وعلى نحو غير شبيه بالاتجاهات isotropes الإيجابية الأخرى، لم يزد الديجوكسين من معدل الوفيات الإجمالي أو اضطرابات النظم.

تؤثّر مثبطات الفسفودياستراز، أي enoximone وميلرنيون Milrinone تأثيراً إيجابياً على التقلص القلبي، بسبب تثبيطها الانتقائي للإنزيم العضلي القلبي، وقد تستعمل في المعالجة القصيرة لفشل القلب الاحتقاني الوخيم. تشير البينة بأن الاستعمال المديد لهذه الأدوية ينقص من البُقيا.

راجع الفصل 22 من أجل الدوبامين، والدوبوتامين، والكزاموتيرول Xamoterol.

التدبير الدوائي لفشل القلب
DRUG MANAGEMENT OF CARDIAC FAILURE

فشل القلب المزمن Chronic cardiac failure

يظهر مخطط الخطوات الحكيمة للتدبير العلاجي الدوائي لفشل القلب المزمن في (الشكل 5.24). تتضمن النقاط التي يجب التأكيد عليها في هذا المخطط بأن جميع المرضى حتى المصابين بفشل خفيف mild failure يجب أن يعطوا *مثبط ACE* كخط علاجي أولي. أوضحت العديد من الدراسات المديدة تحسن البقيا حتى في فشل القلب الخفيف. تمت مقارنة الإينالابريل Enalapril في دراسة SOLVD مع الغُفل عند المصابين إما بملامح الفشل القلبي السريري أو بنقص وظيفة البطين الأيسر اللاأعراضي؛ أنقصت المعالجة الأحداث الخطيرة (احتشاء عضل القلب والذبحة اللامستقرة) بحوالي 20%، وأنقصت الإدخال إلى المستشفى بحالة الفشل القلبي المترقي بما يعادل[16] 40%. تفيد كثيراً *المدرات البولية Diuretics* للتدبير العلاجي العَرَضي ولكنها لا تمتلك أثراً على البقيا. سوف يكون الخيار لمعظم المرضى مُدرات البول العروية loop diuretic، مثل الفوروسيميد frusemide (furosemide) الذي يبدأ بحوالي 20 – 40 ميلي غرام يومياً. وبسبب التأثير الموفِّر للبوتاسيوم الناجم تثبيط ACE فغالباً ما لا يُتطلب استعمال الأميلوريد amiloride، أو تستعمل على الأقل جرعات منخفضة من مُدرات البول العروية.

ثمة بينة قوية overwhelming الآن هي أن *إحصار بيتا* يكون نافعاً في فشل القلب المزمن على الرغم من أن الاعتقاد الطويل بأن التأثير السلبي على التقلص القلبي كان مانعاً لاستعمالها. لم تقدِّم التجارب المبكرة قوة البينة، ولكن أشار تحليل ميتا Meta-analysis إلى تناقص معدل الوفيات بحوالي 31%. أكدت التجارب اللاحقة CIBIS-2 وMERIT-HF بأن إحصار بيتا المزمن يمتلك تأثيراً على البُقيا في هذا الحجم من فشل القلب[17] المعتدل حتى الوخيم (IV/III NYHA). إن

[15] تأثير الديجوكسين على المراضة ومُعَدَّل الوفيات عند المصابين بفشل القلب The Digitalis Investigation Group 1997 The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure New England Journal of Medicine 336: 525 – 532.

[16] SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction. The SOLVD Investigators 1991 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. New England of Medicine 325: 293 – 302.

[17] تضمّنت 24 تجربة حتى عام 1997 على حصرات بيتا (β) في فشل القلب 3141 مريضاً فقط. MERT – HF (Lancet 1999 353: 2001) أما تجربة MERIT – HF فكانت تتضمن حوالي 3391 مريضاً وكانت تجربة CIB15 تتضمن 2467 مريضاً كذلك Lancet 1999 353: q، أثبتت كلتا الدراستين تناقص معدل الوفيات بمقدار الثلث. أنقذت الحياة في MERIT – HF عند 27 مريضاً فقط خلال سنوات المعالجة. وكانت أكثر فعالية وذات كلفة غير اعتيادية أكثر من المعالجة بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ربما يعطي تأثير صنف حصار بيتا تباعداً فارماكولوجياً للأدوية المستعملة حتى تاريخه.

[redacted]

نعم

لا

[redacted]

نعم

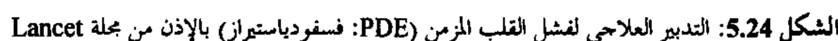
لا

[redacted]

نعم

لا

[redacted]



الشكل 5.24: التدبير العلاجي لفشل القلب المزمن (PDE: فسفودياستيراز) بالإذن من مجلة Lancet

إضافة مثبط ACE ينقص معدل الوفيات كثيراً وله منفعة كبيرة في البقيا من خلال إنقاص معدل الوفيات المفاجئ نتيجة معاكسته لفشل المضخة المترقي المُلاحظ مع مثبطات ACE. إن الملاحظة التحذيرية الوحيدة هي واجب المرضى في البدء بإحصار بيتا بجرعات منخفضة تدريجية (bisoprolol 1.25 ميلي غرام يومياً أو carvedilol 3.125 ميلي غرام مرتين يومياً) مع تنظيم مثالي للأدوية الأخرى، خاصة جرعة مُدر البول العروي، للوقاية من اللامعاوضة في ضبط فشل القلب.

لقد تلقى استعمال *السبيرونولاكتون* دعماً لابأس به من تجربة[18] RALES، التـــي أشارت إلى أن تثبيط ACE حتـــى بالجرعة العالية لا يكبت على نحو فعال فرط الألدوستيرونية في فشل القلب. لقد شوهدت المنفعة على نحو مدهش بالجرعة المنخفضة من السبيرونولاكتون (25 ميلي غرام/ يوم)؛ ربّما تعكس المحافظة على البوتاسيوم والمغنـــزيوم المُحسَّن (كلاهما مضاد لاضطراب النظم) والتليف في عضل القلب الحادث بتأثير الألدوستيرون.

لم تتوطد مثبطات الفسفودياستيراز الفموية المتوافرة في العلاج الروتينـــي، لأن ازدياد القلوصية ذات المنفعة القصيرة الأمد تعادلت مع ازدياد معدل الوفيات (التـــي يظن أنها ناجمة عن اضطراب النظم) بالتجريع المزمن. لقد حدث مصير مشابه لدواء flosequinan، الذي يؤثر إيجابياً على التقلص القلبـــي والذي يفعل من خلال جملة الفسفودياستراز. حُصرت استعمالاتها لأجل مكافحة العرض قصير الأمد السابق لزرع القلب على سبيل المثال.

فشل البطين الأيسر الحاد
Acute left ventricular failure

هو حالة طبية إسعافية شائعة (على الرغم من الإمكانية القليلة للوصول إلى انحلال الخثرة في احتشاء عضل القلب). يجب أن يكون الأسلوب بطمأنة المريض القَلِق بشدة الذي يـــجب أن يجلس قائماً upright وساقاه بوضعية تعتمد على

---

18 تجربة Rales المعشاة على 1663 مريضاً مصاباً بفشل قلبـي مستقر، إما للغُفل أو السبيرونولاكتون: (New England of Medicine 1999 34: 709) داوم جميع المرضى على علاجهم المثالي الذي يتضمن مثبطات ACE. وبعد عامين من متابعة التجربة، أنهيت التجربة على نحو مبستر نتيجة تناقص معدل الوفيات 30% عند المعالجين بالسبيرونولاكتون؛ تناقص فشل المضخة المترقي والموت المفاجئ على نحو هام. حدث تثدي الرجل وانزعاج من الثدي عند 10% من المرضى المعالجين، وقد حدث فرط هام في بوتاسيوم الدم عند قليل من المرضى. لم تكن تجربة RALES ذات قدرة كافية لتقرر ما إذا كان فعل السبيرونولاكتون يعد إضافياً كمحصر بيتا.

إنقاص العائد الوريدي المجموعي. إنّ مُدر البول العروي هو الركن الأساسي مثل *الفوروسيميد* 40 – 80 ميلي غرام وريدياً في المعالجة ويقدم منفعة ذات تأثير موسع للأوردة سريع وقوي مما ينقص طليعة التحميل، أي التأثير الإدراري للبول. يجب إعطاء *الأكسيجين*، إذا تحمل المريض القناع الوجهي، يمتلك *الديامورفين* أو *المورفين* وريدياً إضافة إلى تفريج القلق والألم تأثيراً هاماً موسعاً للأوردة.

مع أنه يمكن الاستعمال القصير الأمد للأدوية المؤثرة في التقلص العضلي (راجع الفصل 22) من أجل الفشل القلبي عندما يكون نتاج القلب المنخفض ملمحاً سائداً في بعض الحالات، لكن لابدّ من التذكر بأن معظم هذه الأدوية تزيد كثيراً من اختطار اضطرابات النُظم عندما يكون القلب ناقص التأكسج. لا تساعد الحرائك الدوائية للديجوكسين على استعماله في الحالة الإسعافية. وقد يعطى *الأمينوفيللين* *Aminophylline* (5 ميلي غرام/ كيلو غرام لأكثر من 20 دقيقة) وريدياً يتبعه اتخاذ الاحتياطات المتعلقة بالجرعة والرصد (راجع الربو الوخيم الحاد، الفصل 27). يجب في هذه المرحلة، مراعاة التهوية المُساعدة: عندما تكون الوذمة الرئوية هي المشكلة الرئيسية، ربما تكون التهوية مأمونة وأكثر فعالية من الأدوية المؤثرة في التقلص.

الزرع القلبي CARDIC TRANSPLANTATION

يقع هذا الخيار خارج نطاق علم الأدوية السريري، أما العنصر الهام لتلبية الأغراض العلاجية فهو التمييز بأن أي معالجة دوائية أخرى ربما لا تُحسن الأعراض أو المآل. إنّ الطبيب الممارس هو الذي يراعي أولاً احتمال التداخل الجراحي، الذي ربما يكتنف على نحو متزايد إجراءات قصيرة من الزرع ذاته، مثل طعم المجازة Bypass أو الستنت stenting، عندما تسهم الأوعية المتضيقة بفشل القلب. قد يُساعَد المريض أحياناً عندما يدرك بأنّ فشل القلب وفشل الأدوية ليس بالضرورة هو نهاية الطريق.

الملخص

- يتجلى الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يقدم إلى جميع الأعضاء الإمداد الدموي الملائم لمتطلباتها.
- يُنظم حجم الضربة بطليعة التحميل والحمولة التلوية والقلوصية.
- تنقص المدرات البولية، والنترات من طليعة التحميل في فشل القلب المزمن، وتقدم تفريجاً أعراضياً دون أن تؤثر على النتائج.
- تنقص مثبطات ACE كلاً من طليعة التحميل، والحمولة التلوية، وتنقص المراضة ومعدل الوفيات عند ثلث المرضى تقريباً.
- يؤثر إحصار المستقبلة β الأدرينية، المدخلة تدريجياً، تأثيراً مكافئاً لتثبيط ACE عند المصابين بفشلٍ قلبي معتدل أو وخيم (III NYHA أو IV).
- يضيف السبيرونولاكتون، بجرعته المنخفضة منفعة أخرى.
- يحسن الديجوكسين قلوصية عضل القلب بأسلوب فعال عند المصابين بفشل قلبي توسعي وكذلك أيضاً عند ذوي النُظم الجيبي المديد.
- تتضمن العوامل الرئيسية لمعالجة فشل البطين الأيسر الحاد الفوروسيميد، والديامورفين والأكسيجين

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

ABC of heart failure. (A series of 8 articles by various authors, in the British Medical Journal, beginning with 2000 320: 39–42)
Burnier M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 355: 637–645
Eisenberg M S, Mengery J 2001 Cardiac resuscitation. New England Journal of Medicine 344: 1304–1313
Grace A A, Camm A J 1998 Quinidine. New England Journal of Medicine 338: 35–45
Hauptman P J, Kelly R A 1999 Digitalis. Circulation 99: 1265–1270
Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg R J 2001 Sudden death due to cardiac arrhythmias. New England Journal of Medicine 345: 1473–1482
Hunter J J, Chien K R 1999 Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. New England Journal of Medicine 341: 1276–1283
Mangrum J M, DiMarco J P 2000 The evaluation and management of bradycardia. New England Journal of Medicine 342: 703–709
Morady F 1999 Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. New England Journal of Medicine 340: 534–544
Northridge D 1996 Frusemide or nitrates for acute heart failure? [see comments] Lancet 347: 667–668

Roy D et al 2000 Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. New England Journal of Medicine 342: 913–920

Schrier R W, Abraham W T 1999 Hormones and haemodynamics in heart failure. New England Journal of Medicine 341: 577–585

Squire I B, Barnett D B 2000 The rational use of β-adrenoceptor blockers in the treatment of heart failure. The changing face of an old therapy. British Journal of Clinical Pharmacology 49: 1–9

Peters N S et al 2002 Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. Lancet 359: 593–603

Pitt B et al 2000 Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. [see comments] Lancet 355: 1582–1587

Podrid P J 1999 Redefining the role of antiarrhythmic drugs. New England Journal of Medicine 340: 1910–1912

25

فرط شحميـــات الدم

Hyperlipidaemias

الملخص

يقدم تصحيح شذوذات شحم الدم نطاقاً للتأثير الرئيسي على المرض القلبـــي الوعائي. تلعب الأدوية دوراً هاماً وتمتلك ضروباً مختلفة من طُرز الفعل. يعدُ إحكام النظام الغذائي ونمط الحياة المكونات الوقائية الإجمالية من الاختطار.

- الفيزيولوجيا المرضية
- فرط شحميات الدم الأولي (المُوروث) والثانوي
- التدبير العلاجي: تقييم الاختطار، الوقاية الأولية والثانوية، الأدوية، النظام الغذائي، نمط الحياة.
- الأدوية المستعملة في المعالجة: الستاتينات Statins؛ مشتقات حمض الفبريك؛ الراتينات المبادلة للأنيونات؛ الحمض النكيوتينـــي ومشتقاته.

بعض الفيزيولوجيا المَرَضية
SOME PATHOPHYSIOLOGY

إنّ الوظيفة الطبيعية للبروتينات الشحمية هي توزيع الكوليستيرول وعود دوراته recycle. يظهر (الشكل 1.25) سبل استقلاب الشحوم ونقلها واضطراباتها الأولية (الموروثة inherited) الذي يمكن أن تلخص كما يلي:

- يمتص الكوليستيرول من الأمعاء وينقل إلى الكبد من خلال بُقاوَة remnant الكيلومكرون، الذي يلتقط من قبل البروتين المرتبط مع مُستَقْبِلَة البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL).
- ينقل الكولستيرول بعدها إلى *النسج المحيطية*، إذ يتحول إلى هرمونات جنسية مثلاً أو يستعمل ليشكل جدُر أغشية الخلية. يدخل الكوليـستيرول الكبدي إلى الدوران على شكل بروتين شحمي وضيع الكثافة (VLDL) ويستقلب إلى بُقاوَة بروتينية شحمية remnant lipoprotein بعد أن ينـــزع ليباز البروتين الشحمي ثلاثي الغليسيريد. تنـــزع البقاوة البروتينية الشحمية من الكبد بواسطة مُستَقْبِلات E- صميم البروتين الشحمي apolipoprotein E-receptors أو مُستَقْبِلات LDL- (LDL – R) أو تُستقلب إلى LDL ثم تنـــزع من الأنسجة المحيطية أو الكبد بواسطة مُستَقْبِلات LDL-R.
- يزداد تقويض كمية الكوليستيرول المنقول من الكبد إلى الأنسجة المحيطية على نحو كبير، وتعيد الآليات الموجودة الكوليستيرول إلى الكبد. يُحمَل الكوليستيرول بهذا النقل العكسي بواسطة البروتين الشحمي الرفيع الكثافة (HDL) من الخلايا المحيطية إلى الكبد حيث يخضع لعملية تكتنف اللبياز الكبدي. تُعاد دورة الكوليستيرول في البلازما إلى LDL أو VLDL بواسطة البروتين الناقل لإستركوليستيرول (CETP).
- يُعاد تجميع الكوليستيرول في الكبد على شكل بروتينات شحمية، أو يفرز في الصفراء ثم تعاد الدورة عبر الامتصاص في نهاية اللفائفي Ileum أو يفرغ في البراز.

الاضطرابات الشحمية Lipid disorders

يتظاهر اضطراب استقلاب الشحميات بارتفاع التراكيز البلازمية لمختلف أجزاء الشحميات والبروتين الشحمي (الإجمالي، LDL كوليستيرول، VLDL، ثلاثي الغليسيريدات، الكيلومكرونات) والتـــي ينتج عنها بالدرجة الأولى المرض

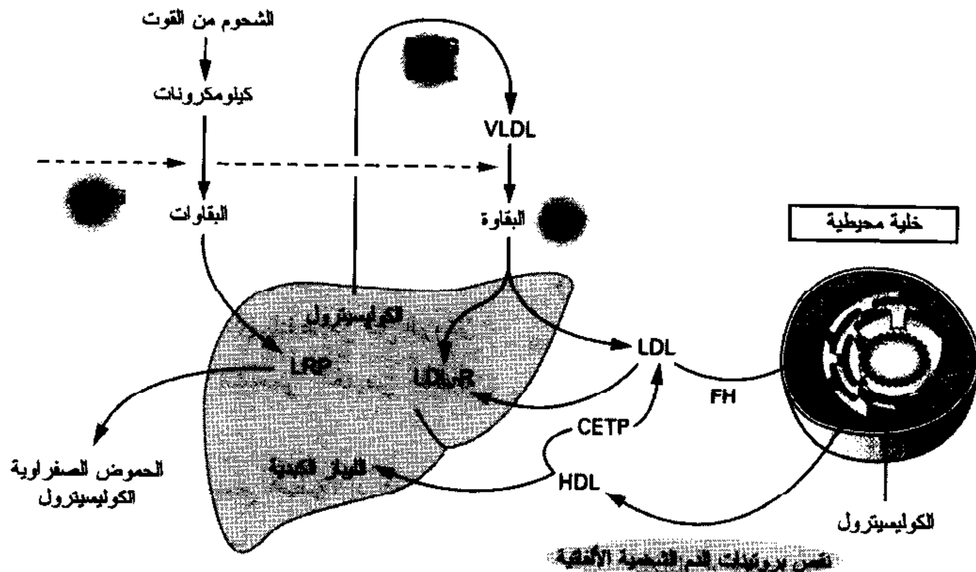
القلبـــي الوعائي. يدرس هذا الفصل الأساليب غير الدوائية بالإضافة إلى الأساليب الدوائية، لتصحيح الشذوذات في شَواكِل profiles الشحميات وينقص من الداء الوعائي vascular disease وعواقبه.

يُعد ترسيب deposition *الكوليستيرول* في الجدار الشرياني مركزياً في العملية التصلبية العصيدية. يُحمل VLDL، وبقاوة البروتين الشحمي، وLDL إلى الشرايين الذي يمكن أن يُعد **مُعصداً atherogenic** محتملاً. في العملية العكسية، يحمل HDL الكوليستيرول **بعيداً** عن الجدار الشريانـــي الذي يمكن أن يعدَّ **محصناً protective** مقابل التعصدُ atherogenesis. يزيد الإنتاج المفرط من VLDL الكبدي من كمية VLDL البلازما، من بقاوة البروتين الشحمي وLDL إذا كانت سعة استقلاب هذه البروتينات الشحمية منقوصة إما لشذوذ أولي (موروث) و/أو ثانوي (بيئي).

يرتبط ارتفاع *الكوليستيرول- LDL خصوصاً* مع اختطار مرض القلب التاجي، لكن من الواضح على نحو متزايد أن الارتفاع المعتدل *لثلاثي الغليسيريدات* أو *VLDL* أو *البقاوة* بوجود منخفض للكوليستيرول -HDL قد يكون أيضاً مُعصداً atherogenic.

ثمة خمسة *اضطرابات موروثة أولية* في البروتين الشحمي تسبب اضطراب استقلاب الشحميات في النقاط المشار إليها في (الشكل 1.25) وهي:

- *فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي* (FHTG) (غير شائع)، يتضمن عوز إنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL)، حيث ينجم عن انخفاض فعالية ليباز البروتين الشحمي نقصاً في النـــزع، وبالتالي زيادة *ثلاثي غليسيريد* المصل؛ ثمة زيادة في الإفراز الكبدي لذا يرتفع التركيز البلازمي للبروتين الشحمي الوضيع الكثافة VLDL *الغنـــي بثلاثي الغليسيريد*. يتعرض المرضى لاختطار التهاب البنكرياس الحاد الراجع عندما يزداد ثلاثي غليسيريد البلازما عن 10 ميلي مول/ لتر، ولا سيما عن 20 ميلي مول/ لتر.
- *فرط شحميات الدم المشترك العائلي* (FCHL) (شائع وهام) يزداد فيه الإفراز الكبدي من صميم البروتين الشحمي B الذي يحتوي VLDL، ويزداد التحويل إلى LDL؛ نتيجة ذلك يرتفع LDL وVLDL البلازمي. يتعرض المصابون لمرض الأوعية الكبيرة (قلبية تاجية، محيطية ودماغية).
- *مرض نـــزع البقاوة* (RRD ، يدعى أيضاً بقاوة فرط شحميات الدم، شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي) (غير شائع) إذ يوجد عيب في صميم البروتين الشحمي E. يقوم هذا اللجين Ligand الرئيسي باستقلاب الجزيئات الباقية المشتقة من VLDL والكيلومكرونات. وتكون النتيجة تراكم بقاوة VLDL التـــي تدعى البروتين



الشكل 1.25: سبل نقل الشحميات Adapted from Knopp R H 1999 New England Journal of Medicine 341: 498 – 511

الشحمي المتوسط الكثافة (IDL) ويكون الكوليستيرول وثلاثي غليسيريد عادة بمجال 6 – 9 ميلي مول/ لتر. يعانـي المرضى من مرض الأوعية الكبيرة الوخيم (انظر ما سبق).

• *نقص بروتينات الدم الشحمية العائلية* (نادر) إذ يكون تركيز HDL (المُحصِّن) في المصل منخفضاً. ينتج عنها مرض قلبـي تاجي ومرض وعائي محيطي.
• *فرط كوليستيرول الدم العائلي* (FH) (شائع) يتميز بارتفاع إجمالي كوليستيرول–LDL في البلازما. يصيب الشكل الوخيم جداً المتغاير الزيجوت heterozygous حوالي 500:1 من السكان (إنّ نسخة واحدة من مستقبل LDL البروتين تكون إمّا غائبة أو مصابة بعيب). يرتفع LDL – الكوليستيرول من الطفولة. سوف يموت نصف الذكور غير المعالجين بحلول 60 عاماً من العمر، أما الإناث فيمتن بعدهم بحوالي 10 سنوات. تكون النتيجة الرئيسية مرض القلب التاجي، لكن يحدث أيضاً مرض وعائي دماغي أو محيطي أحياناً.

يتجلى المرض بدرجة *على نحو شائع* بارتفاع إجمالي في الكوليستيرول–LDL لدرجة أقل من التـي تنجم عن فرط إنتاج VLDL في الكبد نتيجة توليفة نظام غذائي عالي الدهن، السِّمنة والاستعداد الفردي (موروث)؛ لذلك يدعى جينائي Polygenic، ويتظاهر أثناء حياة البالغ بتصلب عصيدي يحدث مبكراً ولكن ليس أبكر من فرط كوليستيرول الدم العائلي.

ينجم فرط *شحميات الدم الثانوي* عن: المرض الكبدي والصفراوي، السِّمنة، قصور الدرقية، السكري، القوت، زَيْد الكحول، والمرض الكلوي (المتلازمة الكلائية) والأدوية (التـي تتضمن etretinate، مثبطات بروتياز HIV، مُدرَات البول الثيازيدية، موانع الحمل الستيرويدية الفموية، الستيرويدات القشرية السكرية، مناهضات المستقبلة بيتا الأدرينية، السيكلوسبورين).

عادة ما يحدث فرط شحميات الدم الوخيم جداً عند المصابين بحالات مرافقة، مثل السكري مع أحد أنواع فرط شحميات الدم الأولي.

مقَرّات فعل الدواء SITES OF DRUG ACTION

عموماً، تفعل الأدوية على إنقاص تركيز الكوليستيرول ضمن الخلايا الكبدية، مسببة ارتفاعاً معاوضاً في مُسْتَقْبِلاَت البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL – R) على سطوحها، وتزيد قَبْط الجسيمات الغنية بالكوليستيرول–LDL في مجرى الدم (راجع الشكل 1.25). *تنقص الستاتينات statins* تخليق الكوليستيرول وإفراز VLDL وتزيد نشاط مُستَقْبِلاَت –LDL الكبدية. *تستنفد الراتينات resins* الرابطة للحمضِ الصفراوي الحمضَ الصفراويَّ ومن ثم تجميعة الكوليستيرول cholesterol pool، *تنقص الفيبرات fibrates* إفراز VLDL وتزيد من نشاط إنزيم ليباز البروتين الشحمي، لذا تزيد من نزع ثلاثي الغليسيريد. *يُنقصُ الحمضُ النكيوتينـي* إفرازَ VLDL وينقصُ تشكيلَ LDL ويزيدُ تشكيلَ HDL.

التدبير العلاجي Mangement

يجب أن ينظر إلى التدبير العلاجي لفرط شحميات الدم على خلفية المشاهدات التالية:

• يعدُّ فرط شحميات الدم شائعاً؛ إذ إنّ حوالي 66% من سكان المملكة المتحدة لديهم تركيز كوليستيرول بلازمي يزيد عن 5.2 ميلي مول/لتر، يتشارك عموماً التركيز الأخفض مع الاختطار القلبـي الوعائي (في الواقع، يمكن أن يشاهد ترابط إحصائي مع تراكيز الكوليستيرول التـي تكون أقل من هذه القيمة).
• يجب أن يوجَّه استقصاء فرط شحميات الدم في البدء لنفي الأسباب المشاركة، مثل فرط شحميات الدم الثانوي (راجع ما سبق). لا يفترض وجود أي منها كسبب وحيد، حتـى لو كان موجوداً. يجب أن يتم البدء بقرارات التدبير العلاجي المديد فقط على أساس عينتين من الدم الصيامي على الأقل.
• يجب أن يتلقى جميع المرضى (وأزواجهم/أقرانهم، إذا كان ملائماً) النصيحة حول نمط الحياة، النظام الغذائي، ضبط الوزن، حيث يعدُّ من المكونات الهامة للوقاية الإجمالية من اختطار الأوعية الكبيرة. تؤثر المعالجة القوتية dietary

باعتدال على فرط كوليستيرول الدم ولكن النظام الغذائي وإنقاص الوزن أكثر فعالية في فرط ثلاثي الغليسيريد في الدم. يجب إنقاص الدهن الإجمالي، لاسيما الدهن المشبع (ويستعاض جزئياً بالدهون الأحادية أو عديدة اللاتشبُّع)؛ يعدُّ انتشار النباتات التـي تحتوي الستيرولات و stanols، مثل Benecol، Flora Proactive، مفيدة إذ يمكن أن تنقص كوليستيرول البلازما حتـى 10%. عند بعض الأفراد، ولا سيما المصابين بفرط شحميات الدم المختلط (ارتفاع الكوليستيرول وثلاثي الغليسيريد)، ينتج عن الامتثال الناجح للنصيحة الغذائية وفقد الوزن، تحسن هام جداً. قد يستجيب المصابون ببقاوة فرط شحم الدم remnant lipaemia (فرط شحميات الدم RRD) بدرجة ممتازة على النظام الغذائي، فقد الوزن (وربما تضاف الفيبرات).

- نوقشت على نحو كبير في العيادات الشحمية عوامل الاختطار متعددة التأثر المصاحبة مثل فرط ضغط الدم، السكري، مرض الدرقية التدخين، إضافة إلى الشذوذات الشحمية.
- وضع قرار استعمال الأدوية الخافضة لشحوم الدم على أساس الاختطار المطلق الإجمالي لمرض القلب التاجي CHD (راجع ما سيأتـي والهامش 3)، مثل وجود بينة على مرض القلب التاجي، فرط ضغط الدم، السكري، التاريخ العائلي الإيجابي. يسهل التبرير في حالتين، الأولى، *الوقاية الأولية* عند عدد قليل نسبياً من المرضى عديمي الأعراض ولكنهم مصابين بشذوذات هامة في الشواكل profiles الشحمية؛ يُعد المرضى ذوي فرط شحميات الدم العائلي وبقاوة فرط شحميات الدم مُعرضين لاختطار عالٍ. يتخذ قرار المعالجة بناءً على الاختطار المطلق للمريض بالإضافة إلى درجة الشذوذ الشحمي. الثانية، *الوقاية الثانوية* عند المرضى الذين يتبين لديهم المرض القلبـي التاجي (احتشاء عضل القلب السابق، الذبحة الصدرية)، المرض الدماغي الوعائي أو المرض الوعائي المحيطي أو السكري. بينت الدراسة[1] الإسكندنافية (4S) على 4444 مريضاً لديهم إجمالي الكوليستيرول 8.0 – 5.8 ميلي مول/ لتر بعد احتشاء عضل القلب تلقوا على نحو عشوائي السيمفاستاتين simvastatin (الجرعة الوسطية 27 ميلي غرام). أو الغُفل أن المعالجة أنقصت إجمالي الوفيات بحوالي 30%، أنقصت الموت من المرض القلبـي التاجي بحوالي 42% ومن نكس احتشاء عضل القلب بحوالي 34%. لقد قدر المؤلفون بأن إضافة السيمفاستاتين simvastatin إلى التدابير العلاجية عند 100 مريض مصاب بمرض قلبـي تاجي لمدة 6 سنوات، يحفظ حياة 4 من كل 6 مرضى قد يموتون، ويقي من احتشاء عضل القلب غير المميت عند 7 من كل 21 حالة متوقعة.
- *إن الأهداف الدنيا المتفق* عليها في الوقاية الأولية والثانوية من مرض القلب التاجي بالستاتينات Statins هي الحصول على قيم الكوليستيرول البلازمي الإجمالي أقل من 5 ميلي مول/ لتر (أو إنقاصها 20 – 25% إذا كانت النتيجة أقل) أو كوليسترول-LDL أقل من 3 ميلي مول/ليتر (أو إنقاصها 30% إذا كانت أخفض)[2]. يمكن مُراجعة ذلك بدراسة التحصين القلبـي Heart protection Study (راجع الفصل 23).
- ثمّة بينة بأن الستاتينات Statins *تُحصن* ضد السكتة stroke. تشاهد المنفعة عند المصابين بكوليستيرول بلازمي أكثر من 5.0 ميلي مول/ليتر (أو كوليسترول LDL < 3.0 ميلي مول/ليتر) الذين لديهم تاريخ *سكتة إقفارية* أو *نوب إقفارية عابرة*، أو *مرض قلبـي تاجي* أو سكري.

ثمة تضارب كبير حول مدى الوقاية الأولية (معالجة المرضى ذوي الارتفاع المعتدل بمستويات الكوليستيرول غير المصابين سريرياً) وماذا يجب أن تتضمَن الأدوية، وهل ينبغي البدء بالأدوية للوقاية الثانوية بدلاً من النظام الغذائي. يمكن

[1] دراسة البُقيا عند مجموعة السيمفاستاتين الإسكندنافية scandinavian Simvastatin survival في عام 1994، تجربة مُعشاة لخفض الكوليستيرول عند 4444 مريضاً مصابين بمرض القلب التاجي: Lancet 344: 1383 – 1389.

[2] Wood D et al 1998 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical praticeHeart 80 (Suppl): S1 – 29 (British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Hyperlipideamia.

للمعالجة بالنظام الغذائي Dietary treatment أن تخفض مستويات الكوليستيرول عند الأشخاص الملتزمين، ومن الواضح بأنها أقل كلفة من المعالجة الدوائية. لقد أظهر العديد من الدراسات للأسف بأنه على مدى أي فترة زمنية هامة (مثلاً سنة واحدة) من النظام الغذائي لم تمتلك تأثيراً هاماً سريرياً على كوليستيرول الدم؛ إن الانتظار حتـــى يؤثر النظام الغذائي غالباً ما ينتج عنه فقد متابعة المرضى في المستشفى بعد احتشاء عضلُ القلب الأولي. لقد قارنت البينة القادمة من دراسة[3] WOSCOPS عند 6590 رجلاً تتراوح أعمارهم ما بين 50 – 70 مع كوليستيرول 4 – 6 ميلي مول/ لتر، بين البرافاستاتين 40 ميلي غرام يومياً والغفل Placebo؛ إذ أنقص البرافاستاتين Pravastatin مرض القلب التاجي (الحوادث الميتة وغير المميتة) بنسبة 31%. يقدر المؤلفون بأن معالجة 1000 من هؤلاء الأشخاص كل عام سوف يقي من 20 احتشاء عضلياً قلبياً. إن القلق حول احتمال أن الوقاية الأولية لها نتيجة ضائرة (لأن إنقاص الكوليستيرول يزيد من اختطار السرطان أو الوفيات العنيفة) قد استبعدت من خلال نتائج عدد من التجارب.

يتأثر قرار تقديم التوقية الأولية للمريض باختطار مطلق على نحو فردي، بالاختطارات المحتملة من المعالجة بالستاتينات statins وتكلفتها على مقدِّم الرعاية الصحية health provider. ولما كانت الستاتينات statins تمتلك سجلاً مأموناً safety record، فسوف تتزايد التكلفة بحسب القرار المتَّخذ لمعالجة المستويات الأخفض من الاختطار المطلق. تقترح التوصيات الحالية في المملكة المتحدة معالجة 30% على الأقل من المرضى الذين لديهم اختطار حدوث المرض القلبـــي التاجي على مدى 10 سنوات، والتطلع إلى معالجة 15% على مدى 10 سنوات من الاختطار إذا سمحت الموارد. ينشأ عن العدد الضخم من المرضى الإضافيين المكتنفين بالمعالجة في المستوى الأخفض قضايا حول التمويل والموارد (لكن ليس حول تكلفة – الفَعَّاليَّة للمعالجة التـــي تكون واضحة).

حُسِبَ computed الاختطار المطلق لمرض القلب التاجي باستعمال معادلات الاختطار risk equations المبنية على الدراسة الأترابية cohort[4] لفرامنغهام Framingham cohort؛ إذ يعنـــي ذلك بالواقع استشارة مخطط بسيط مُرمَّز باللون مُسلح بمعطيات حول المريض تتضمن العمر، الجنس، حالات التدخين، المعالجة التمهيدية لضغط الدم إجمالي كوليستيرول البلازما و كوليستيرول LDL، وحضور السكري[4] أو غيابه.

التدبير العلاجي Management قد يجري كما يلي:

1. أولاً يجب *معالجة أي اضطراب* طبـــي قد يسبب فرط شحميات الدم، مثل السكري، قصور الغدة الدرقية.
2. إحكام *النظام الغذائي*. يطبق ما يلي عند جميع المرضى:

- يجب إنقاص مدخول الكالوري caloric intake عند المصابين بفرط الوزن، حتـــى يعودوا إلى الوزن الذي يلائم طولهم (أي منسب كتلة الجسم body mass index) ولكن الغاية الأولية هي إنقاص وزن الجسم 10% بأسلوب مرن (راجع التحكم بالشهية الفصل 35)؛ تفترض هذه التلقائية إنقاص المدخول من الكحول وإجمالي الدهون (ولا سيما الحيوانية). قد يستجيب ارتفاع تركيز ثلاثي غليسيريد بدرجة جيدة ولاسّيما بالامتناع عن الكحول.
- أمّا الأشخاص الذين يفشلون بتحصيل إنقاص كافٍ للوزن أو الأشخاص الذين يكون وزنهم مثالياً فينبغي لهم إنقاص مدخولهم من الدهن؛ أي الدهون العديدة والأحادية اللاإشباع poly-and monounsaturated fats أو الزيوت التـــي قد تؤخذ جزئياً كبديل لإنقاص الدهون الحيوانية. يعدّ إنقاص كوليستيرول القوتي عنصراً قليل الأهمية من النظام الغذائي، ولكن يجب اجتناب مُح البيض egg yolks، ويجب إضافة Benecol و Flora

[3] WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study. Sherpherd J et al 1995 Prevention of coronary heart disease with pravastation in men with hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine 333: 1301 – 1307

[4] يمكن استخراج برنامج الاختطار القلبـــي (بشكل فعلي برنامج جدولة من ايكسيل Excel) ومخططات تقييم الاختطار من موقع ويب جمعية القلب البريطانية BHS: http://hyp.ac.uk/bhsinfo. قد يوجد أيضاً في كتيب الوصفات البريطانـــي British National Formulary.

.Proactive

3. *معالجة أنماط نوعية من فرط شحميات:*

- يستجيب فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي على نحو أفضل لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع إعطاء الفيبرات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك.
- يجب أن يعالج فرط شحميات الدم المشترك العائلي بتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع استعمال أحد الستاتينات statin؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك و/أو الفيبرات في الحالات المقاومة.
- مرض نـــزع البقاوة (بقاوة فرط شحميات الدم) يستجيب لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن (كما سبق)، والفيبرات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك و/أو أحد الستاتينات Statin عندما تفشل الاستجابة.
- يعالج فرط كوليستيرول الدم العائلي أو الجينائي polygenic بتعديل النظام الغذائي وبأحد الستاتينات statin؛ قد يضاف الراتين المبادل للصواعد و/أو الفيرات و/أو حمض النيكوتينيك.
- قد يستجيب نقص بروتينات الدم الألفي العائلي للتمرين، فقدان الوزن، وحمض النيكوتينيك؛ قد يُضاف الفيبرات و/ أو الستاتين statin من أجل التأثير الرافع القليل للبروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ولكنه يُضاف على نحو أولي لخفض ثلاثي الغليسيريد والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL .

الأدوية المستعملة في المعالجة
Drugs used in treatment

الستاتينات STATINS

تُحصر هذه العوامل الإنزيم مُحدِّد السرعة rate-limiting لأجل تخليق الكوليسترول داخلي المنشأ، أي مُختزِلَة الهيدروكسي ميثيل غلوتاريل تميم الإنزيم A (*HMG CoA*) reductase. ينتج عن ذلك زيادة تخليق مُستَقبِلات LDL– (تنظيم صاعد) في الكبد وازدياد تصفية LDL من الدوران؛ ينخفض الكوليستيرول الإجمالي وكوليستيرول-LDL ويحقق التأثير الأعظمي بعد شهر واحد من البدء بالمعالجة. تسبب جميع الستاتينات Statins إنقاصاً معتمداً على الجرعة في إجمالي كوليستيرول-LDL على الرغم من وجود فروق في النجاعة العلاجية للستاتينات Statins؛ فمثلاً، ينخفض كوليستيرول-LDL في الجرعات البدئية وسطياً 17% *بالفلوفاستاتين fluvastatin* (20 ميلي غرام/ يومياً)، وحوالي 28% *بالسيمفاستاتين Simvastatin* (10 ميلي غرام/يوم) وحوالي 38% *بالأتورفاستاتين atorvastatin* (10 ميلي غرام يومياً). أمّا في الجرعات الأعلى، فقد ينقص كوليستيرول-LDLحوالي 50% باستعمال الأتورفاستاتين Atorvastatin 80 ميلي غرام/يوم أو السيمفاستاتين Simvastatin 80 ميلي غرام/يوم. تكون تأثيرات *Pravastatin مشابهة*. لا يوجد تحمل للإعطاء المستمر للستاتينات Statin، وتعد الستاتينات Statins ذات فعالية أقوى قليلاً بسبب النَظْم اليوماوي Circadian rhythm لتخليق مُستَقبِلَة LDL– ، إذا أعطيت مساءً بدلاً من إعطائها في الصباح. إن نجاعة الستاتينات Statins في التوقية الأولية والثانوية من فرط كوليستيرول الدم قد تكون بحسب تأثير الصنف، مع أن الدراسات ذات النتائج المديدة الزمن قد فرَّقت بين الأدوية. لا توجد بحسب المعلومات الحالية ميزات أو مساوئ واضحة بين مختلف الستاتينات statins، يتأثر كثيراً اختيار العامل الذي يرجى منه تحصيل مستويات[3] كوليستيرول إجمالية أو كوليستيرول LDL بالتكلفة النسبية، والجرعة المحتملة التـــي تحقق الهدف. (راجع دراسة تحصين القلب الهامش 28، الفصل 23).

تمتص الستاتينات على نحو جيد بعد إعطائها الفموي، وتستقلب في الكبد. وهي جيدة التحمل، يُعدّ التأثير الضائر عابراً وعادة ما كون شذوذاً صغيراً في اختبارات وظائف الكبد عند 1% من المرضى. قلّما يحدث ارتفاع إنزيمات العضلات عديم الأعراض (كرياتين فوسفوكيناز، CPK) والتهاب العضلات[5] (مع إزعاج عضلي معمم)، ولكنّه يكون

---

[5] حدث التهاب العضل عند 30 مريضاً (29 شاهداً) وحدث انحلال الربيدات Rhabdomyolysis عند مريضين (2 شاهد) وذلك في دراسة على

أكثر تواتراً عندما تشرك الستاتينات statins مع أدوية أخرى مضادة لفرط شحميات الدم مثل الفيبرات وحمض النيكوتينيك، يجب أن يستشير المرضى حول التهاب العضلات عند الإعطاء المشترك لهذه الأدوية. يرجّح التهاب العضلات أكثر عندما تعطى أيضاً هذه الأدوية مع مثبط البروتياز المضاد لفيروس العوز المناعي البشري HIV، ومع الأدوية التـــي تتداخل مع استقلاب الستاتينات، مثل السيكلوسبورين Ciclosporin.

مشتقات حمض الفيبريك (الفيبرات)

FIBRIC ACID DERIVATIVES (FIBRATES)

يتضمن هذا الصنف *bezafibrate* و*ciprofibrate* و-*fen-ofbrate* و*Gemfibrozil*، والفيبرات الأصلي هو، كلوفيبرات Clofibrate، وهو متروك الآن. تشبه الأدوية جزئياً الحموض الدهنية القصيرة السلسلة وتزيد من تأكسد هذه الحموض في الكبد والعضلات. في الكبد، ينخفض إفراز البروتين الشحمي الغنـــي بثلاثي الغليسيريد، في العضلات، يزداد نشاط ليباز البروتين الشحمي ويزداد قبط الحمض الدهنـــي fatty acid من البلازما. تعمل الفيبرات من خلال عامل الانتساخ النووي (PPARα) الذي ينظم على نحو صاعد تعبير up-regulates expression كوليسترول-LDL وجينات صميم البروتين الشحمي A – 1، وينظم على نحو أدنـــى التعبير down-regulates expression عن الجين صميم البروتين C – 11. تكون النتيجة انحطاط ثلاثي غليسيريد في البلاسما 20 – 30% والكوليستيرول 10 – 15% ؛ مع ارتفاع كوليستيرول HDL المُحصّن. يسهم الأثر الأخير مع الجيمفيبروزيل gemfibrozil بإنقاص احتشاء عضلُ القلب غير المميت كما في دراسة[6] القلب "Helsinki" وبتجارب[7] VA-HIT الحديثة. تعدُّ الفيبرات الأدوية المختارة من أجل فرط *شحميات الدم المختلط*. (ارتفاع الكوليستيرول مع ثلاثي الغليسيريد) ولكن قد تستعمل في فرط كوليستيرول الدم، إما وحدها أو مع الراتينات المبدلة للصواعد أو مع الستاتينات (بحرص). ثمّة بينة على اختلاف النجاعة بين هذه الأدوية بخفضها للكوليستيرول وفي التأثيرات النافعة الإضافية، مثل إنقاصها لتركيز الفيبرينوجين الدموي واليورات؛ لم تعرف بعد الأهمية السريرية لهذه الفروق.

تمتص مشتقات حمض الفيبريك جيداً من السبيل المعدي المعوي، ترتبط على نحو بارز مع بروتينات البلازما وتفرغ على نحو رئيسي من الكلية دون تبدل أو كمستقلبات. يمنع استعمالها عند وجود اختلال وخيم في الوظيفة الكبدية أو الكلوية (ولكن استعمل الجيمفيبروزيل Gemfibrozil عند المصابين باليوريمية والمتلازمة الكلائية دون أن يُفاقم تدهور الوظيفة الكلوية). قلّما تحرض مشتقات حمض الفيبريك متلازمة شبيهة بالتهاب العضلات؛ ويكون الاختطار أكبر عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية العسيرة، وعند الذين يتناولون الستاتينات statins. تُعزز الفيبرات من تأثير مضادات التخثر الفموية عند إعطاء المشترك معها.

الراتينات المبادلة للأنيونات (المواد الحاجزة للحمض الصفراوي)

Anion-exchange resins (bile acid sequestrants)

الكوليستيرامين Cholestyramine: هو راتين[8] مبادل للأنيونات فموي، يرتبط مع الأحماض الصفراوية في الأمعاء. تتشكل الأحماض الصفراوية من الكوليستيرول في الكبد، تمر إلى الأمعاء عبر الصفراء ويعاد امتصاص قسم كبير منها في اللفائفي Ileum النهائي. إن تجميعة pool الحمض الصفراوي الإجمالية 3 – 5 غرامات فقط، لكن يحدث عود *الدوران المعوي الكبدي enterohepatic recycling* حوالي 5 – 10 مرات في اليوم، يُؤتـــى إلى الأمعاء كل 24 ساعة حوالي 30

30641 مريضاً في 5 تجارب كبيرة على الستاتينات (كان كرياتينين كيناز المصل أكبر بعشر مرات من الطبيعي) :Farmar J A 2001 Lancet 358 1383 – 1385.

6 Frick M H et al 1987 New England Journal of Medicine 317: 1237 – 1245.

7 Rubins H B et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 410 – 418.

8 تتألف الراتينات من تَكَدُّس جزيئات كبيرة محملة بشحنات إيجابية ثابتة ولذا ترتبط مع أيونات ions مشحونة سلبياً (أنيونات Anions).

20 غرام من الحمض الصفراوي وسطياً. تفقد الأحماض الصفراوية المرتبطة مع الكوليستيرامين في البراز وينبه نفاذ تجميعة الحمض الصفراوي تحويل الكوليستيرول إلى حمض صفراوي: تكون النتيجة انخفاض الكوليستيرول داخل الخلوي من الخلايا الكبدية، وازدياد (التنظيم الأعلى) كل من مُسْتَقْبِلاَت LDL وتخليق الكوليستيرول. يمتلك المشكال former تأثيراً سائداً على كوليستيرول LDL، الذي يخفضه بحوالي 20 – 25%. يوجد عند العديد من المرضى بعض المعاوضة الزائدة في نتاج ثلاثي الغليسيريد الكبدي، لذا قد تستعمل الراتينات المبادلة للأنيونات كخط أولي من أجل *فرط كوليستيرول الدم* لكن لا تستعمل بوجود فرط هام في ثلاثي غليسيريدات الدم، إذ قد تتفاقم الحالة عند هؤلاء المرضى. يؤخذ المسحوق ممزوجاً مع الماء أو عصير البرتقال، ويُرجّ في وعاء مغلق.

يعانـــي حوالي نصف المرضى الذين يتناولون الكوليستيرامين من الإمساك ويشتكي بعضهم من القهم أي قلة الشهية، امتلاء البطن والإسهال أحياناً، تتعلق هذه التأثيرات بالجرعة التـــي قد تُحدد أو تمنع استعمالها. يجب أن تتناول الأدوية مثل الوارفارين، الديجوكسين، التيازيدات المدرة للبول، الفينوباربيتون والهرمونات الدرقية قبل ساعة أو بعد أربع ساعات من أخذ الكوليستيرامين، بسبب ربط الكوليستيرامين للأنيونات ولاجتناب خلل امتصاص هذه الأدوية.

الكوليستيبول Colestipol يتشابه مع الكوليستيرامين.

حمض النيكوتينيك ومشتقاته

Nicotinic acid and derivatives

يفعل حمض *النيكوتينيك* كعامل مضاد لحل الشحميات antilipolytic في النسيج الشحمي، إذ ينقص إمداد الأحماض الشحمية الحرة، ولذا ينقص من توافر الركيزة من أجل تخليق ثلاثي الغليسيريد الكبدي وينقص من إفراز VLDL. يخفض الحمض النيكوتينـــي تراكيز ثلاثي الغليسيريد والكوليستيرول، ويرفع تراكيز كوليستيرول – HDL. يحدث على نحو شائع بيغ flushing الجلد (يمكن الوقاية منه بجرعة منخفضة من الأسبرين) وانـــزعاج معدي معوي؛ وقد يتناقص عدم الارتياح بالزيادة التدريجية للجرعة الفموية لمدة 6 أسابيع وقد يتطور التحمل مع الزمن. وثمّة اضطراب رئيسي نادر في الوظيفة الكبدية.

اسيبيموكس Acipimox ذو تحمل أفضل من حمض النيكوتينيك، يمتلك مدة فعل أطول ولكنه أقل فعالية. وبأسلوب غير شبيه بحمض النيكوتينيك، فهو لا ينقص من المستويات الدورانية للبروتين الشحمي Lp(a) a، قد يسهم الإنقاص المعتدل (الذي يمكن تحصيله بحمض النيكوتينيك) بالتحصين الإجمالي ضد مضاعفات العصيدة atheroma.

أدوية أخرى OTHER DRUGS

أسيتات التوكوفيرول – ألفا (الفيتامين E) Alpha-tochopheral acetate لايمتلك تأثيراً على المستويات الشحمية ولكن لديه القدرة كمضاد تأكسد antioxidant. تشير البينة على أن أكسدة LDL تعدّ خطوة أساسية في تطور العصيدة لذا يتركز الاهتمام على الدور الداخلي المنشأ أو الدور العلاجي للفيتامين E في الوقاية من العصيدة. لقد وُجد بأن تركيز الفيتامين E كان ناقصاً في كل من الدم والدهن (الفيتامين E هو فيتامين ذوّاب بالدهن) عند سكان البلدان ذوي الانتشار العالي لمرض القلب الإقفاري، وعند المرضى (ضمن هذه البلدان) الذين يطورون مرضاً قلبياً إقفارياً. أما الجرعة العالية فقد أنقصت إلى النصف من اختطار احتشاء عضل القلب عند 2000 مصاب بالذبحة مع تصوير وعائي[9] تاجي إيجابـــي. لكن فشلت أغلب الدراسات في تأكيد هذه الموجودات ولا يوجد استطباب في الوقت الحاضر لوصف ألفا- توكوفيـــرول في المعالجة أو الوقاية من التصلب العصيدي.

[9] Stephens N G et al 1996 Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study. Lancet 347: 781 – 786

الملخص

- يعدّ فرط كوليستيرول الدم الأكثر شيوعاً والأهم من بين فرط شحميات الدم، الذي يعدُ أحد عوامل الاختطار الرئيسية لمرض القلب التاجي.
- تعمل معظم المعالجات على إنقاص التركيز داخل الخلوي للكوليستيرول في الخلايا الكبدية، مما يؤدي لازدياد معاوض في مُستَقْبِلاَت البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL) على سطوح الخلايا الكبدية، ويزداد قبط الجسيمات الغنية بكوليستيرول LDL- من مجرى الدم.
- إن الستاتينات هي الأدوية الأكثر فعالية، إذ تثبط مرحلة تحديد سرعة rate-limiting تخليق الكوليستيرول.
- قد يتطلب عوامل إضافية من أجل فرط شحميات الدم الوخيم أو المختلط.
- تظهر نتائج التجارب على هذه الأدوية، ما يلي: تشارك إنقاص كوليستيرول الدم 20-30% مع إنقاص اختطار مرض القلب التاجي بحوالي 35 – 45%.
- إن دواعي استعمالها الرئيسي هي عند المصابين بارتفاع خفيف في الكوليستيرول (> 5 ميلي مول/ لتر) بعد احتشاء عضل القلب أو بعد أي حادث وعائي كبير، عند المصابين بفرط كوليستيرول الدم الوعائي والمرضى المختطرين من مرض قلبـي تاجي مطلق هام، ولاسيما بوجود تاريخ عائلي لمرض قلبـي تاجي مُبْتَسَر premature CHD.

ثلاثي غليسيريدات البحرية – أوميغا -3 Omega-3 marine triglycerides (Maxepa) تحتوي على طلائع ثلاثي غليسيريد لأحد حمضين شحميين اثنين من الأحماض عديدة اللإشباع (حمض eicosapentaenoic، وحمض docosahexaenoic) المشتقة من زيت السمك. ليس لها دور في معالجة فرط كوليستيرول الدم. قد يستجيب بعض المصابين بفـــرط ثلاثي غليسيريدات الدم المعتدل والوخيم بالاستعمال الفموي، مع أن الكوليستيرول LDL قد يرتفع. ثمة تصاحب في حمل الطاقة اليومي بحوالي 90 كالوري.

أورليستات Orlistat، هو عامل منقص للوزن، يخفض سكر الدم عند السكريين لدرجة تتوافق مع فقد الوزن، ويُحسِّن من فرط شحميات الدم إلى مدى أكبر من المتوقع (راجع الخلاصة في الفصل 35). وبما أنه مثبط لليباز Lipase inhibitor فهناك اختطار من إسهال دهنـــي وسوء امتصاص الفتيامينات الذوّابة بالدهن A، D و E.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

Caro J et al 1997 The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. British Medical Journal 315: 1577–1582.

Hooper L et al 2001 Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. British Medical Journal 322: 757–763

Jönsson B 2001 Economics of drug treatment: for which patients is it cost-effective to lower cholesterol? Lancet 358: 1251

Knopp R H 1999 Drug treatment of lipid disorders. New England Journal of Medicine 341: 498–511

Mansell P, Reckless J P D 1991 Garlic. British Medical Journal 303: 379

Oliver M F 2000 Cholesterol and strokes. British Medical Journal 320: 459–460

Primatesta P, Poulter N 2000 Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional study. British Medical Journal 321: 1322–3125

Sacks F M, Pfeffer M A, Moye L A et al 1996 The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. New England Journal of Medicine 335: 1001–1009

White H D et al 2000 Pravastatin therapy and the risk of stroke. New England Journal of Medicine 343: 317–326

26

الكلية والسبيل البولي التناسلي Kidney and genitourinary tract

الملخص

تؤلف الكليتان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما يستقبلان 25% من نتاج القلب. تمتلك الأدوية التي تؤثر على الوظيفة الكلوية دوراً هاماً في الفشل القلبي وفرط ضغط الدم. يجب مراعاة المرض الكلوي عند وصف الأدوية التي تطرح عن طريق الكليتين.

- الأدوية المُدرَة للبول: مقَرات فعلها وطَرْزِه، تصنيفها، التأثيرات الضائرة واستعمالها في الحالات القلبية، والكبدية الكلوية والحالات الأخرى
- مثبطات الأنهيدراز الكربونية
- الراتينات المبادلة للكاتيونات واستعمالها
- تبدل باهاء البول

الأدوية والكلية

- التأثيرات الضائرة
- الأدوية المحرضة لمرض الكلية: بالتأثيرات المباشرة وغير المباشرة الكيميائية الحيوية وبالتأثيرات المناعية
- وصف العلاج في المرض الكلوي: تصحيح الجرعة بحسب ميزات الدواء وبحسب درجة العلَة الكلوية
- التحصي الكلوي وتدبيره العلاجي

المظاهر الفارماكولوجية للتبول

- فرط التنسج البروستاتـي الحميد.
- خلل النعوظ الوظيفي

الأدوية المُدرَة للبول Diuretic drugs

(راجع الفصل 23)

تعريف Definition. المُدِر البولي هو أي مادة تزيد من إفراغ البول والذوائب. يتضمن هذا التعريف الواسع مواداً غير شائعة ويعتقد بأنها مُدرَات بولية مثل الماء water. يجب على المُدر البولي لكي يكون مفيداً من الناحية العلاجية أن يزيد مُخْرَج *الصوديوم* بالإضافة للماء، حيث تكون المُدرَات البولية مطلوبة لنـزع سوائل الوذمة، المؤلفة من الماء والذوائب solutes، التـي يكون فيها الصوديوم هاماً جداً. تعدُ مدرّات البول من بين الأدوية الشائعة المستعملة، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم التـي جعلت جمهرة المسنين بدون آليات مُفقَدَة للملح للحصول على الفعالية.

ينتج الجسم في كل يوم 180 لتراً من الرشاحة الكبيبية التـي تعدل من خلال مرورها في النبيبات الكلوية ليظهر 1.5 لتر من البول. لذا فإن إنقاص 1% من عودة امتصاص السائل النبيبـي سوف يضاعف نتاج البول. تمتلك الأدوية التـي تؤثر على النبيب الكلوي نطاقاً جديراً بالحسبان لتبدل من توازن السوائل والكهارل. تعدُ الأنيونات Anions العضوية أكثر المُدرَات المفيدة سريرياً إذ تنتقل مباشرة من الدم إلى السائل النبيبـي. يصف المختصر التالي وظيفة النبيب الكلوي tubular مع مرجعية خاصة *لنقل الصوديوم* والذي سوف يساعد في شرح مكان فعل الأدوية المُدرَة للبول وأسلوب ذلك؛ يجب أن تقرأ مع المرجعية (للشكل 1.26).

مقَرات الفعل وطرزه

SITES AND MODES OF ACTION

النبيب المُلفف الدانـي Proximal convoluted tubule

يتم النقل الفعَال لحوالي 65% من الصوديوم المرتشح من

لمعة النبيب الداني بوساطة مضخة الصوديوم $Na^+/K^+/$ ATPase). يمتص الكلوريد بأسلوب منفعل، مرافقاً للصوديوم؛ تُمتص البيكربونات أيضاً من خلال فعل الأنهيدراز الكربونية. يزيد زيحان هذه الذواتب عود امتصاص الماء المتسق الضغط التناضحي. iso – osmotic reabsorption، مما ينتج عنه عودة أكثر من 70% من الرشاحة Filtrate الكبيبية إلى الدم من هذا القسم من الكُلْيُون nephrone (الوحدة الكلوية). وُصفت ظهارة النبيب الكلوي الداني "كمَسرب leaky" بسبب النفوذية الحرة للماء وعدد من الذوائب. تعدُّ *مُدِرَّات البول التناضحية osmotic diuretics* مثل *المانيتول mannitol* ذوائب لا يُعاد امتصاصها في النبيب الداني (**المقَر 1 الشكل 1.26**) ولذا يحتبس الماء في السائل النبيبي. يتضمّن أثرها زيادة فقدان الماء بدلاً من الصوديوم، وهذا يعكس استعمالها الخاص لإنقاص الضغط داخل القحف والضغط في باطن العين ولم يتبين مشاركتها مع التحميل المفرط للصوديوم.

عروة هنلي Loop of Henle

عندما يصل السائل النبيبي إلى عروة هنلي يعاد امتصاص 25% من الصوديوم المرتشح. ثمّة مجموعتان من الكُلْيُونات *nephrones* هما: كليونات ذات عرى قصيرة short loop محدودة في القشر cortex، و*كليونات مجاورة لبية* تمتلك عرى طويلة long loop تنفذ إلى الأجزاء الداخلية من اللب medulla وتُعنى على نحو رئيسي بحفظ الماء[1]؛ ترجع المناقشة التابعة إلى الأخير. تُفهم التبدلات الفيزيولوجية على نحو أفضل بالنظر أولاً إلى أن الطرف *الصاعد ascending* limb. في القطعة الثخينة (المقَر 2 الشكل 1.26)، ينقل الصوديوم والكلوريد من السائل النبيبي إلى السائل الخلالي interstitial fluid بوساطة ثلاثة من أجهزة النقل المشتركة Co– trans- porter system (مثل $Na^+/K^+/2Cl^-$) التي تُساق driven بوساطة مضخة الصوديوم. إذ تكون الظهارة النبيبية محكمة هنا أي غير نفوذة للماء، فيصبح السائل النبيبي مخففاً dilute ويصبح السائل الخلالي مفرط التوتر hypertonic، ويصبح السائل في الطرف *النازل descending* limb الذي يكون نفوذا للماء ذو تركيز أكبر عندما يقترب من ذروة العروة، لأن السائل الخلالي المفرط التوتر يسحب الماء خارج هذا الطرف من النبيب. تمنح البنية الدبوسية hairpin structure للعروة في هذا الطرف خاصّة التيار *المعاكس المُتضاعف multipler countercurrent* كما هو في النقل الفاعل للأيونات، إذ إن التبدل الصغير في الأوسمولالية الجانبية عبر الظهارة النبيبية يتحول إلى مدروج تناضحي عمودي حاد. يكون الضغط التناضحي العالي في اللب الخلالي مُستقراً بوساطة *الأوعية المستقيمة vasa recta* الصاعدة والنازلة، تتوضع الأوعية الدموية الطويلة الشعيرية الثخينة بالقرب من عروة هنلي وتَفْعَل كمبادلات للتيار المعاكس، من أجل تلقي الدم الداخل الصوديوم من الدم الخارج[2]. يعمل *الفوروسميد fursemide (furosemide) والبوميتانيد bumetanide، والبيرتانيد per- tanide والتوراسيميد وحمض الإيثاكرينيك* على نحو رئيسي على المقَر الثاني (site2) بتثبيط جملة نقل الشوارد الثلاثة، لذا تمنع عود امتصاص أيون الصوديوم وتخفض المُدروج التناضحي osmotic gradient بين القشر واللب؛ ينتج عن ذلك تشكل حجوم كبيرة من البول المخفف dilute urine. تدعى هذه الأدوية *مُدِرَّات البول العروية loop diuretics*.

عندما يعاد دخول الطرف الصاعد من هنلي في القشر الكلوي، يستمر نزع الصوديوم من السائل النبيبي بوساطة مضخة الصوديوم، تترافق الكهربية الراكدة electrostatically بالكلوريد. تدخل هاتين الأيوناتين في النسيج الخلالي (المقَر 3) حيث تُنزع بسرعة بسبب الجريان الدموي القشري العالي وبسبب عدم وجود أوعية مستقيمة؛ يصبح البول نتيجة ذلك أكثر تخفيفاً dilute. تفعل *الثيازيدات* على نحو رئيسي في *قطعة*

---

[1] تمتلك القنادس beavers التي تشغل الموائل habitat المائية عُرى قصيرة، بينما يمتلك الجُرذ الصحراوي عُرى طويلة.

[2] تُعد آلية التيار المعاكس التبادلي سهلة الفهم (في هذه الحالة من أجل الحرارة) حيث أن الطيور العابرة للمناخ البارد cold climates تحمل أوردة ذات دم بارد من قدميها مروراً بجانب الشرايين التي تحمل دماً دافئاً من جسمها حيث يجري تبادل الحرارة. يتلقى القدمان بالنتيجة دماً ذا حرارة أخفض من حرارة الجسم (وهذا ليس هاماً) وغالباً ما يكون الدم من القدمين بارداً جداً، يُدفأ قبل دخوله للجسم بحيث يُحافظ بسهولة على الحرارة الداخلية. يُعد المبدأ نفسه من أجل مُحافَظَة لب الكلية على فرط التوتر.

التخفيف القشرية من الطرف الصاعد، فتحول دون عود امتصاص الصوديوم. فهي تثبط النقل المشترك لكلوريد الصوديوم NaCl (تدعى NCCT).

النبيب المُلفف القاصي والقناة الجامعة

Distal convoluted tubule and collecting duct

يجري تبادل أيونات الصوديوم في النبيب القاصي (المقَر 4)، مع أيونات البوتاسيوم والهيدروجين. تنقل أيونات الصوديوم عبر قناة الصوديوم الظهارية (تدعى ENaC)، التـــي تتنبه بالألدوستيرون. تتثبط مُستَقبِلَة الألدوستيرون *بالسبيرونولاكتون spironolactone* المُناهض التنافسي للمُستَقبِلَة، بينما تتثبط قناة الصوديوم *بالأميلوريد Amiloride والتريامترين Triamterene*. تعدُّ هذه المُدرَات البولية الثلاثة مُوَفرة للبوتاسيوم potassium sparing لأن البوتاسيوم ينقل في الحالة الطبيعية إلى اللمعة النبيبية حسب المدروج الكهركيميائي المحدث بعود امتصاص الصوديوم. تسبب جميع المُدرَات البولية الأخرى، المؤثرة على المقَر الرابع، فقدان البوتاسيوم بسبب ازدياد تحميل الصوديوم في قناة الصوديوم الظهارية ENaC، ولذلك يزداد تبادل صوديوم/بوتاسيوم. تعدُ المُدرَات البولية المُوَفرة للبوتاسيوم مُدرَات بولية ضعيفة لأن المقَر الرابع site 4 مسؤول في الحالة الطبيعية "فقط" عن حوالي 5% من عود امتصاص الصوديوم، وتسبب عادة فقداناً للصوديوم أقل من الثيازيدات ومُدرَات البول العروية. يطور المصابون بشذوذات جينية genetic abnormalities ضياعاً ملحياً وخيماً أو فرط ضغط الدم، واعتماداً على الطفرة التـــي تسبب فقدان نشاط القناة أو اكتسابها على التوالي. رغم أنَ قناة الصوديوم الظهارية ENaC لا تمتلك القدرة الواضحة من أجل إعاضة فقدان الصوديوم الكبير الناتج مثلاً عن استعمال مدر البول العروي، فإنها تُعد المقَر الرئيسي للتحكم الفيزيولوجي (عن طريق الألدوستيرون) بفقدان الصوديوم. إنَّ السبب في كون الأميلوريد والتريامتيرين مُدرَات بولية ضعيفة ناتج جزئياً عن تنافسهما مع الصوديوم للارتباط مع قناة الصوديوم الظهارية، ولذا يكونان فعالين فقط عندما يكون مدخول الصوديوم منخفضاً.

تعود القناة الجامعة للأسفل نحو اللب لتصل إلى الحليمة، لذا تمر من خلال مدروج الضغط التناضحي الزائد الذي يميل لسحب الماء إلى خارج السائل الأنبوبـــي. يكون التركيز النهائي للبول *تحت تأثير الهرمون المضاد لإدرار البول* (ADH) الذي يتجلى فعله بجعل القناة الجامعة نفوذة للماء، ويبقى الماء في القناة الجامعة في حال غيابه؛ يسبب *الإيثانول Ethanol* إدراراً بولياً من خلال تثبيط إطلاق (ADH) من الغدة النخامية الخلفية.

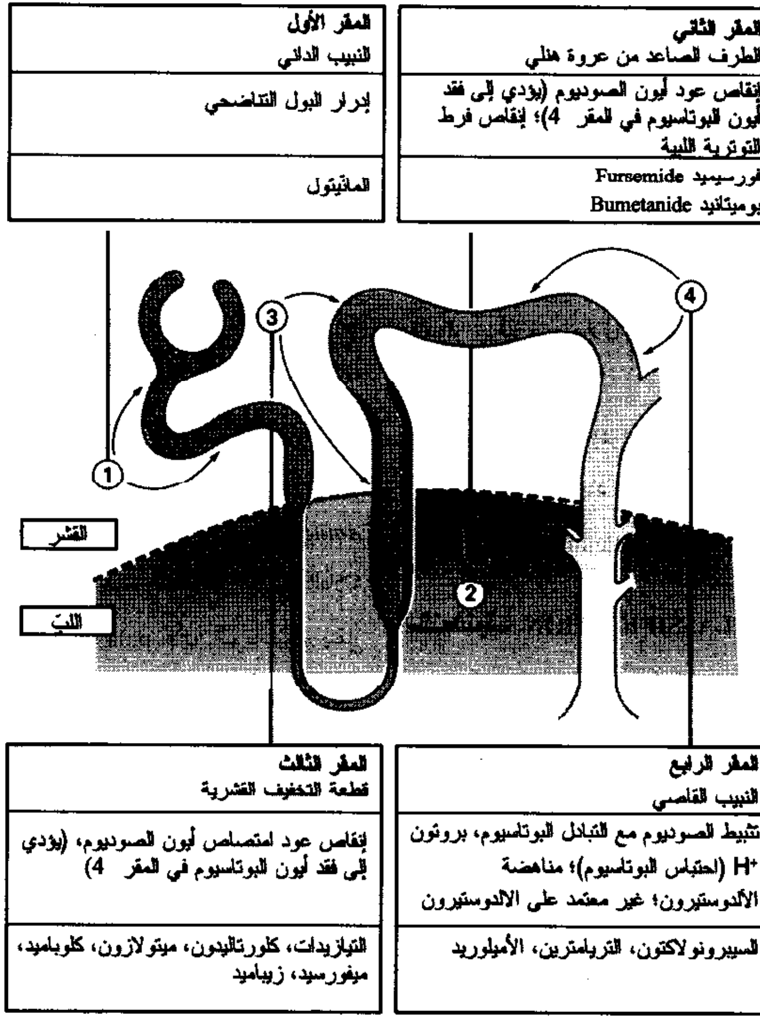
يمكن تحصيل إدرار البول أيضاً بآليات خارجية، بزيادة نتاج القلب وازدياد جريان الدم الكلوي، كما هو الحال في الدوبوتامين (Dobutamine) والدوبامين (Dopamine).

التصنيف CLASSIFICATION

يمكن إنجاز النجاعة العظمى لنـــزع الماء والملح لأي دواء حسب مقَر فعله، ومن الملائم سريرياً ترتيب المُدرَات البولية بحسب قدرتها *المُدرَة للصوديوم natriuretic*، كما سيعرض لاحقاً. ترجع النسب المئوية المقتبسة في هذا الترتيب للإفراغ الجزأ الأعلى للصوديوم المرتشح إلى حالات مضبوطة بعناية، ويجب أن لا تؤخذ لتمثيل وسطي الصوديوم المجزأ fractional sodium المفقود خلال الاستعمال السريري.

النجاعة العالية High efficacy

يمكن أن يُفرِغ الفوروسيميد furosemide ومُدرَات البول العروية الأخرى حوالي 25% من الصوديوم المرتشح. يؤدي فعلها إلى اختلال قدرة آلية تركيز البول في عروة هنلي مما يمنحها نجاعة أعلى مقارنة مع الأدوية التـــي تفعل نسبياً على القشر الناقص التوتر (راجع ما سيأتـــي). تتوافق الزيادة المترقية في الجرعة مع ازدياد إدرار البول فهي تملك سقفاً *عالياً* "high ceiling" من التأثير، وبالفعل فهي ناجعة إذ إن المعالجة المفرطة overtreatment تسبب تخفيف المريض بسهولة. تبقى مُدرَات البول العروية فعَالة في معدلات الترشيح الكبيبـــي الأدنـــى من 10 مِيلي لتر/دقيقة (الطبيعي 120 ميلي لتر/ دقيقة).



الشكل 1.26: مقرات أفعال الأدوية المدرَّة للبول.

النجاعة المعتدلة Moderate efficacy

تسبب عائلة *الثيازيد* التي تتضمن البندروفلوازيد bendrofluazide (بندروفلوميثيازيد)، والكلورتاليدون، الكلوباميد، الإنداباميد، الميفروسيميد، الميتولازون والزيباميد إفراغ 5 – 10% من صوديوم التحميل المرتشح filtered sodium load. إن زيادة الجرعة قليلاً لا ينتج عنها إدرار بولي إضافي، لأنها تملك "*سقفاً منخفضاً* low ceiling" من التأثير. تميل مثل هذه الأدوية لعدم الفعالية عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي لأقل من 20 مِيلي لتر/دقيقة (عدا الميتولازون).

النجاعة المنخفضة Low efficacy

يسبب السبيرونولاكتون والأميلوරايد والتريامتيرين *المُوَفِّرة للبوتاسيوم*، إفراغ حوالي 5% من الصوديوم المرتشح. تشرك بأسلوب مفيد مع المُدرَات البولية الأكثر نجاعة للوقاية من فقدان البوتاسيوم الذي قد تسببه المُدرَات البولية الأخرى.

تقع المُدرَات البولية التناضحية، مثل المانِّيتول mannitol أيضا ضمن هذه الفئة.

المُدرَات البولية الفردية
Individual diuretics

مُدرَات البول (العروة) العالية النجاعة
HIGH EFFICACY (LOOP) DIURETICS

الفوروسيميد Fursemide (furosemide)

يفعل الفوروسيميد (لازيكس lasix) على القسم الثخين

من الطرف الصاعد لعروة هنلي (المقَر 2) فتنتج التأثيرات الموصوفة سابقاً. لأن كمية أكبر من الصوديوم تولّد إلى المقَر الرابع، لذا يتبادل مع البوتاسيوم مؤدياً إلى فقدان البوتاسيوم في البول ونقص بوتاسيوم الدم. يزداد فقدان المغنيزيوم والكالسيوم باستعمال الفوروسيميد إلى حوالي المدى نفسه لفقدان الصوديوم؛ يستعمل تأثيره على الكالسيوم في التدبير العلاجي الإسعافي لفرط كالسيوم الدم (راجع الفصل 38).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الفوروسيميد جيداً من السبيل المعدي المعوي ويرتبط كثيراً مع بروتينات البلازما. وعمره النصفي ساعتان ويرتفع إلى 10 ساعات في الفشل الكلوي.

الاستعمالات Uses: يعدُ الفوروسيميد ناجحاً جداً في تفريج الوذمة Oedema. إنَ الزيادة المترقية في جرعة الفوروسيميد تزيد من إنتاج البول. يؤثر بعد ساعة من أخذه فموياً ويدوم إدرار البول حتـــى ست ساعات. قد تؤدي المعالجة المفرطة به إلى حجوم بولية هائلة ونقص حجم الدم ووهط دورانـــي. يفعل إعطاءه الوريدي خلال 30 دقيقة ويستطيع أن يفرّج وذمة الرئة الحادة، جزئياً من خلال فعله الموسع للأوعية الذي يتقدم إدرار البول. الملمح (feature) الهام للفوروسيميد هو نجاعته عندما يكون معدل الترشيح الكبيبـــي (GFR) 10 ميلي لتر/دقيقة أو أقل.

يعطى فموياً بجرعة 20 – 120 ميلي غرام يومياً، أو يعطى عضلياً أو وريدياً 20 – 40 ميلي غرام على نحو أولي. أمّا للاستعمال في فشل الكلية، فثمة أقراص ذات جرعة عالية خاصة بمقدار 500 ميلي غرام، ويجب تسريب محلول 250 ميلي غرام في 25 ملي لتر وريدياً بسرعة لا تتجاوز 4 ميلي غرام بالدقيقة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تُعد غير شائعة، وفيما عدا التأثير العلاجي المفرط (اضطراب الكهارل ونقص ضغط الدم الناتج عن انخفاض حجم البلازما) وتلك التـــي ذكرت في الوصف العام للمُدرات البولية. تتضمن التأثيرات الضائرة غثيان، التهاب البنكرياس، وقلّما يحدث الصمم deafness الذي عادة ما يكون عابراً ومرتبطاً مع الحقن الوريدي السريع عند المصابين بالفشل الكلوي. تنقص مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs ولاسيّما الإندوميتاسين indomethacin، إدرار البول المحرض بالفوروسيميد الذي يرجح أن ينجم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندينات الموسعة لأوعية الكلية.

يتشابه *البوميتانيد* (*bumetanide*) والبيرتانيد و*حمض الإيثاكرينيك* (*ethacrynic acid*) مع الفوروسيميد، ويُعد *التوراسيميد* (*torasemide*) مشابهاً له أيضاً، ولكن من الواضح أن فعاليته كعامل خافض لضغط الدم بالجرعات المنخفضة (2.5 – 5 ميلي غرام يوميـــاً) (غير مُدرَة للصوديوم non-natriuretic) أقل من تلك المستخدمة في الوذمة (5 – 40) ميلي غرام. أمَّا استخدام *حمض الإيثاكرينيك* فهو أقل إذ قد يعرض لإحداث تأثيرات ضائرة، لا سيما الغثيان والصمم deafness.

مُدرات البول المعتدلة النجاعة
MODERATE EFFICACY DIURETUCS

(راجع أيضا فرط ضغط الدم، الفصل 23)

الثيازيدات Thiazides

تخمد الثيازيدات عود امتصاص الصوديوم في المقَر 3 الذي يكون دانياً proximal إلى ناحية تبادل الصوديوم – البوتاسيوم. تزيد هذه الأدوية من إفراغ البوتاسيوم إلى مدى هام. تخفض الثيازيدات ضغط الدم، على نحو بدئي نتيجة إنقاص الحجم داخل الوعاء intravascular volume وعلى نحوٍ مزمن بإنقاص المقاومة الوعائية المحيطية. يترافق الأخير مع تناقص استجابة العضلات الملساء الوعائية للنورأدرينالين (نورأبينفرين)؛ قد تمتلك أيضا فعلاً مباشراً على أغشية العضلات الملساء الوعائية بفعلها على قناة أيونية لم تستعرف بعد unidentified.

الاستعمالات Uses. تستعمل الثيازيدات في الفشل القلبـــي الخفيف، وفي فرط ضغط الدم الخفيف أو في الدرجة الوخيمة من فرط ضغط الدم، بالمشاركة مع الأدوية الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تعدُ الثيازيدات عموماً ذات امتصاص جيد عند إعطائها فموياً ويبدأ فعلها

خلال ساعة. توجد العديد من المشتقات التـي تختلف فيما بينها ولا سيّما بمدة الفعل. تطرح المشتقات الذوابة نسبياً في الماء بسرعة كبيرة وتتضمّن السيكلوبينثيازيد cyclopean-thiazide، الكلوروثيازيد chlorothiazide، الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide، ويحدث تأثيرها الذروي خلال 4 – 6 ساعات وتطرح خلال 10 – 12 ساعة. تطرح دون تبدل في البول ويسهم الإفراز الفاعل من النبيب الكلوي الدانـي في تصفيتها الكلوية العالية، وعمرها النصفي أقل من 4 ساعات. تتوزع الأفراد الذوابة نسبياً بالشحميات، مثل بوليثيازيد polythiazide، هيدروفلوميثيازيد hydroflumethiazide بسرعة أكبر في أنسجة الجسم وتفعل حتـى 24 ساعة، يمكن أن يكون هذا مكروهاً objectionable إذا استعمل الدواء من أجل إدرار البول، على الرغم من أنه مفيد في فرط ضغط الدم. لا تعدُ الثيازيدات (باستثناء الميتولازون) فعّالة عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلّة باعتدال moderately impaired، لأنها لا ترشح بتركيز كاف لتثبيط النقل المشترك لكلوريد الصوديوم (NCCT).

التأثيرات الضائرة Adverse effects تناقش التأثيرات الضائرة فيما بعد. تحدث أطفاح (أحياناً تحسس ضوئي)، قلة الصفيحات وندرة المحببات. تسبب المعالجة بالأدوية ذات النمط التيازيدي thiazide-type drugs زيادة في إجمالي كوليستيرول المصل، لكن هذه الزيادة لا تتجاوز 5% بالاستعمال المديد وحتـى بالجرعات العالية. إنَ الأسئلة حول ملاءَمة استعمال هذه الأدوية في فرط ضغط الدم الخفيف، الذي يكون فيه مرض القلب الإقفاري IHD مضاعفة شائعة، قد بينت معدلات نجاح مثبتة في المقارنات ذات النتيجة المعشاة randomised outcome comparisons.

بندروفلوازيد Bendrofluazide (بندروفلوميتيازيد ben-droflumethiazide) يعدُ دواءً مقبولاً للاستعمال الروتينـي.

- إنّ الجرعة الفموية ذات التأثير المُدر للبول هي 5 – 10 ميلي غرام وعادةً ما تدوم أقل من 12 ساعة ولذا يجب أن تعطى في الصباح. يمكن إعطاؤها يومياً ولعدة أيام، لنقل، 3 أيام أسبوعياً.
- تعطى 1.25 – 2.5 ميلي غرام يومياً كخافض لضغط الدم؛ في غياب الإدرار البولي يعدُ نفاد البوتاسيوم غير شائع سريرياً، لكن يجب فحص تركيز البوتاسيوم البلازمي عند المجموعات ذوي التعرض المحتمل مثل المسنين (راجع الفصل 24).

الهيدروكلورثيازيد يعدُ بديلاً مقبولاً. تتضمن الأدوية الأخرى في هذه المجموعة: البينثيازيد Benthiazide، الكلوروثيازيد Chlorothiazide، السيكلوبينثيازيد Cyclopen-thiazide، الهيدروفلومثيازيد Hydroflumethiazide، البوليثيازيد Polythiazide.

المُدرَات البولية المتعلقة بالثيازيدات Diuretics related to the thiazides. يتشارك العديد من المركبات، على الرغم من أنها ليست ثيازيدات، في التشابه البنيوي مع الثيازيدات وربّما تفعل في المقَر نفسه من الكُلَيُون nefron؛ لذا فهي ذات نجاعة علاجية معتدلة. إجمالاً، تمتلك هذه المواد مدة فعل أطول، تستعمل في الوذمة وفرط ضغط الدم وتكون شاكلة تأثيراتها الضائرة شبيهة للثيازيدات. وسيأتـي ذكرها فيما بعد:

الكلورتا ليدون chlortalidone يفعل حتـى 48 – 72 ساعة كجرعة واحدة فموية.

الإنداباميد indapamide ذو علاقة بنيوية مع الكلورتاليدون ولكنه يخفض ضغط الدم بجرعات دُوَيْنَ (تحت) مُدرَة للبول subdiuretic doses، ربما بتبديل تدفق flux الكالسيوم في العضلات الملساء الوعائية. تمتلك تأثيراً ظاهرياً قليلاً على إفراغ البوتاسيوم، الغلوكوز وحمض اليوريك (راجع ما سيأتـي).

الميتولازون Metolazone يكون فعّالاً عندما تكون وظيفة الكلية عليلة. يُعزز إدرار البول المنتج بالفوروسيميد ويمكن أن تكون هذه التوليفة فعّالة في الوذمة المقاومة، حيث تقدم للمريض الفاقد للسوائل والكهارل المراقبة الحريصة.

الزيباميد xipamide له علاقة بنيوية بالكلورتاليدون والفوروسيميد؛ يحرض إدرار البول لحوالي 12 ساعة فيكون بذلك أسرع من الثيازيدات مما قد يزعج المسنين.

مُدرَات البول المنخفضة النجاعة

LOW EFFICACY DIURETICS

سبيرونولاكتون **Spironolactone** (الداكتون) (alda-ctone) يتشابه بنيويًا مع الألدوستيرون ويثبط فعله تنافسياً في النبيب القاصي (تبادل البوتاسيوم مع الصوديوم)؛ يسهم الإفراز المفرط للألدوستيرون في احتباس السوائل في التشمع الكبدي، المتلازمة الكلائية وفشل القلب الاحتقانـي (راجع الاستعمال النوعي في الفصل 24)، إذ يكون السبيرونولاكتون أنفع في مثل هذه الحالات بالإضافة إلى فرط الإفراز الأولي (متلازمة كون Coon). يفيد السبيرونولاكتون أيضاً في معالجة فرط ضغط الدم المقاوم، عندما تكون حساسية الألدوستيرون الزائدة معروفة بوضوح كعامل مساهم.

يستقلب السبيرونولاكتون على نحو بارز وعمره النصفي 8 ساعات. يتوافر منتجه الأهم، كانرينون canrenone، كدواء كانرينوات البوتاسيوم potassium canrenoate. يُفسِّر التأثير المُدر للبول المطول للسبيرونولاكتون بالعمر النصفي 17 ساعة للكانرينون. إن السبيرونولالكتون غير فعال نسبياً عندما يستعمل منفرداً ولكن ربما يفيد مشركاً مع دواء ينقص عود امتصاص الصوديوم في النبيب الدانـي، مثل مدر البول العروي loop diuretic. ينقص السبيرونولاكتون (والأميلورايد والترياميترين، راجع ما سيأتـي) أيضاً من فقدان البوتاسيوم الذي يحدث بمُدرَات البول العروية، لكن استعماله بتوليفة مع مدر بولي آخر موفر للبوتاسيوم يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia. قد يتطور احتباس البوتاسيوم الخطير أيضاً إذا أعطي السبيرونولاكتون للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية. يعطى فموياً بجرعة أو أكثر 100 – 200 ميلي غرام إجمالياً. يتأخر إدرار البول الأعظمي حتـى 4 أيام. إذا لم تكن الاستجابة كافية بعد 5 أيام، فقد تزاد الجرعة حتـى 300 – 400 ميلي غرام/ اليوم. يتطلب 0.5–1 ميلي غرام/كيلو غرام لمعالجة فرط ضغط الدم.

تعدُ التأثيرات الجانبية الإستروجينية للسبيرونولاكتون المحدد الرئيسي لاستعماله المديد؛ وتعتمد على الجرعة، لكن في تجربة[3] RALES (راجع الفصل 24) فإن الجرعة 25 ميلي غرام/ اليوم تسببت في مضض أو ضخامة في الثدي عند الرجال 10%. وقد يُبلغ عند النساء أيضاً عن ازعاج في الثدي أو عدم انتظام حيضي بما فيها انقطاع (الحيض). يحدث أيضاً إزعاج معدي معوي صغير. تكون هذه التأثيرات قابلة للعكس reversible بإيقاف الدواء. ربّما تكون المستقلبات البشرية مسرطنة عند القوارض؛ لا يرجّح بأن يكون الدواء مسرطناً بعد عدة سنوات من التجارب السريرية عند الإنسان. في المملكة المتحدة، لم يعد السبيرونولاكتون مرخصاً للاستعمال في فرط ضغط الدم الأساسي، لكن بقي ترخيصه لاستطبابات أخرى.

الأميلوريد **Amiloride** يمارس فعلاً مثبطاً على قنوات الصوديوم تحت تأثير الألدوستيرون في النبيب القاصي. لذا يتمّم complementary الثيازيدات، فيستعمل معها، يزيد من فقدان الصوديوم ولكنه يحدد من فقدان البوتاسيوم. تستعمل إحدى هذه التوليفات Co-amilozide (Modiuretic) (أميلوريد 2.5 – 5 ميلي غرام مع هيدروكلوروثيازيد (– 50 25 ميلي غرام)، في فرط ضغط الدم أو الوذمة. يحدث التأثير الأعظمي للأميلوريد في حوالي 6 ساعات بعد الجرعة الفموية مع مدة فعل أكثر من 24 ساعة (عمره النصفي 21 ساعة). تكون جرعته الفموية 5 – 20 ميلي غرام يومياً.

ترياميترين **Triamterene** (Dytac) مدر بولي موفر للبوتاسيوم يمتلك فعلاً واستعمالاً شبيهاً بالأميلوريد. يمتد تأثيره المُدِر للبول أكثر من 10 ساعات. يحدث إزعاجات معدية معوية. قد يُحْدِثُ فشلاً كلوياً غير قليل البول nonoliguria عكوساً عندما يستعمل الترياميترين مع الإندوميتاسين (ويفترض حدوث ذلك مع باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدية).

دواعي استعمال المُدرَات البولية

INDICATIONS FOR DIURETICS

- *حالات الوذمة* المترافقة مع تحميل مفرط overload من الصوديوم، كما في المرض القلبـي، أو الكلوي أو الكبدي، وأيضاً في الوذمة بدون تحميل مفرط من الصوديوم مثل الوذمة التالية لاحتشاء عضلُ القلب. لاحظ بأن الوذمة قد

[3] New England Journal of Medicine 1999 341: 709.

تكون موضَّعة، كما في الوذمة الوعائية angioedema في الوجه والعنق وحول الكاحلين التالية لُمحصرات قناة الكالسيوم، أو الناتجة عن انخفاض ألبومين البلازما، أو التوَقُّف immobility عند المسنين؛ لا تستطب المُدِرَات البولية في أي من هذه الحالات.

- فرط *ضغط الدم*، بإنقاص الحجم داخلَ الوِعاء intravascular volume وآليات أخرى محتملة أيضاً، مثل إنقاص الحساسية لتضيق الأوعية النور أدرينـــي.
- فرط *كالسيوم الدم*، ينقص الفوروسيميد من عود امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد من عروة هِنْلي وقد يستعمل هذا الفعل للإنقاص الإسعافي من كالسيوم البلازما المرتفع بالإضافة إلى الإمهاء والإجراءات الأخرى (راجع أيضاً الفصل 38).
- *فرط كالسيوم* البول المجهول، السبب الشائع للداء الحصوي الكلوي renal stone disease، قد ينقص بالمُدِرَات البولية الثيازيدية.
- مُتلازِمَة *الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول* (SIADH)، قد تُعالج بالفوروسيميد عند وجود خطر من تَحْميلٌ مُفْرِط حجمي (راجع أيضاً الفصل 37).
- قد تستجيب *البوالة التفهة الكلوية* المنشأ *nephrogenic diabetes insipidus*، على نحو متناقض، للمدرّات البولية التـــي من خلال تقلص الحجم الوعائي، تزيد عود امتصاص الملح والماء في النبيب الدانـــي، ولذا تنقص من حجم البول.

المعالجة THERAPY

فشل القلب الاحتقانـــي Congestive cardiac failure

يظهر الوصف الرئيسي في الفصل 24 حيث يؤكد على الاستعمال المبكر لمثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE والمعالجات الأخرى التـــي تكون محددة بالمُدِرَات المُوَفرِة. على الرغم من ذلك، لما كانت المُدِرَات البولية عن طريق الفم تعطى بسهولة على نحو متكرر، فقد ينجم عن نقص الإشراف معالجة مفرطة مخاتلة insidious overtreatment. إن التفريج باختفاء مَلامح الاحتقانـــية قد يقنِّع سَوْرة exacerbation أعراض فشل القلب المنخفض النتاج مثل *الإرهاق* ودوخة *الوضعة* الناتجة عن نقص حجم *الدم*. عادة ما يكون ارتفاع اليوريا الدموية برهاناً على نقص جريان الدم الكبيبـــي التالي لانخفاض ناتج القلب، لكن لا نميز فيما إذا كان سبب النقص ناجماً عن إدرار البول المفرط أو تدهور الفشل القلبـــي بذاته. يكون المُرشد الأبسط لنجاح التدبير بالمُدِرَات البولية أو فشله برصد *وزن الجسم*، *إذ* يمكن أن يجهز المريض بميزان حمام. تكون مخططات المدخول ونتاج السوائل fluid intake and output charts أكثر مطلوبية في زمن التمريض، وغالباً ما تكون أقل دقة.

الوذمة الرئوية الحادة: فشل البطين الأيسر

Acute pulmonary oedema: left ventricular failure

(راجع الفصل 24)

الوذمة الكلوية Renal Oedema

إنَّ الغاية العلاجية الرئيسية هي إنقاص مدخول الصوديوم القُوْتِيّ dietary sodium intake والوقاية من احتباس الصوديوم المفرط باستعمال الأدوية المُدِرّة للبول. إنَّ إنقاص عود امتصاص الصوديوم من النبيب الكلوي بوساطة المُدِرَات البولية أكثر فعالية عندما لا يكون الترشيح الكبيبـــي GF ناقصاً على نحو خطير بالمرض. يُعد *الفوروسيميد والبوميتانيد* فعّالان حتـــى عندما تكون سرعة الترشيح الكبيبـــي منخفضة جداً؛ قد تفيد مشاركة الفوروسيميد مع *الميتولازون* لكن يتطلب الإدرار البولي العميق الناتج رصداً حذراً. يتسبب فرط الألدستيرونية الثانوي في مضاعفة المتلازمة النفروزية لأن فقدان الألبومين يسبب انخفاض الضغط الغروانـــي البلازمي plasma colloid pressure، ونتيجة تحويل الحجم الوعائي إلى الخلال يتفعل جهاز الرينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون؛ فقد يضاف *السبيرونولاكتون* على نحو مفيد لتعزيز إدرار البول العروي والمحافظة على البوتاسيوم، الذي يمكن أن يكون فقده وخيماً.

الحبن الكبدي Hepatic ascites (راجع الفصل 33)

ينجم الحبن والوذمة عن فرط ضغط الوريد البابـــي مع

نقص الضغط التناضحي الغرواني البلازمي مسبباً فرط ألدوستيرون الدم كما هو الحال مع الوذمة الكلائية. كذلك، يدعم تحويل جريان الدم الكلوي من القشر إلى اللب احتباس الصوديوم. بالإضافة إلى تقييد الصوديوم القوتي Dietary sodium، تستعمل *مُدرّات البول العروية مع السبيرونولاكتون* لإنتاج إدرار بولي تدريجي؛ إنّ النفاد الشديد للصوديوم مع إضافة البوتاسيوم المفقود والقلاء بنَقْصِ كلوريدِ الدَّم hypochloraemic alkalosis قد يسبب غيبوبة كبدية. قد يكون البزل البطنـي فعالاً جداً إذا أشرك مع تسريب الألبومين البشري للوقاية من نقص بروتين الدم المتفاقم.

التأثيرات الضائرة المميزة للمُدِرّات البولية
ADVERSE EFFECTS CHARACTERISTIC OF DIURETICS

نفاد البوتاسيوم Potassium depletion. المُدِرّات التـي تفعل على المقَر 1، 2، 3 (الشكل 1.26)، تسبب وصولاً كبيراً للصوديوم إلى مقَر التبادل صوديوم – بوتاسيوم في النبيب القاصي (المقَر الرابع) ولذا تزيد من إفراغ البوتاسيوم. يستدعي هذا الموضوع المناقشة إذ قد يسبب نقص بوتاسيوم الدم اضطراب نظم قلبـي عند المرضى المختطرين (على سبيل المثال المرضى الذين يتلقون الديجوكسين). عادة ما يكون الحد الأدنـى المأمون لتركيز بوتاسيوم المصل 3.5 ملي مول/لتر عند هؤلاء المرضى. سواءٌ سببت المعالجة بالمُدِرّات البولية انخفاضاً هاماً في بوتاسيوم المصل أم لم تتسبب في ذلك فكلاهما يعتمد على الدواء والظروف التـي استعمل بها.

- *مُدِرّات البول* العروية تسبب انخفاضاً في بوتاسيوم المصل أقل مما تسببه الثيازيدات، لأجل الأثر المكافئ المدر للبول، لكن تمتلك مُدِرّات البول العروية سعة أكبر على إدرار البول، أي إنّ نجاعتها أكبر ولاسيَّما بالجرعة الكبيرة، ولذا ترتبط مع انحطاط أكبر في البوتاسيوم. إذا كان إدرار البول سريعاً ومستمراً، ربّما يحدث نَفاد بوتاسيوم هاماً سريرياً.
- *مدخول القُوْت المنخفض* البوتاسيوم يؤهب لنقص بوتاسيوم الدم؛ يلاحظ هذا الاختطار خصوصاً عند المسنين، إذ إن مدخول العديد منهم أقل من 50 ميلي مول في اليوم (النظام الغذائي الطبيعي 80 ميلي مول).
- نقص البوتاسيوم قد يتفاقم بالأدوية الأخرى، مثل ناهضات المستقبلة β_2 الأدرينية، الثيوفيلين، الكورتيكوستيرويدات، الأمفوتريسين.
- نقص بوتاسيوم الدم يرجّح أيضاً خلال المعالجة بالمُدِرّات البولية أكثر في فرط ألدوستيرونية الدم، سواءً الأولية أو على نحو أكثر شيوعاً الثانوية لمرض كبدي وخيم، فشل القلب الاحتقانـي أو المُتَلاَزِمَة الكُلائِيَّة.
- فقد البوتاسيوم يحدث في الاسهال، القيء أو ناسور المعى الدقيق، وقد يتفاقم بالمعالجة المُدرّة للبول.
- عندما تستعمل الثيازيدات من أجل فرط ضغط الدم، فلا يوجد ضرورة للوصف الروتينـي لإضافة البوتاسيوم إذا لم تظهرالعوامل المؤهبة (راجع الفصل 24).

يمكن تقليل نفاد البوتاسيوم أو تصحيحه بما يلي:

- المُداوَمَة على مدخول جيد من البوتاسيوم القوتي (فواكه، عصير الفاكهة، خضر)
- توليفة دواء مُسبب لنفاد البوتاسيوم مع دواء مُوفِر للبوتاسيوم
- استعمال متقطع للأدوية المفقدة للبوتاسيوم مثل الإجازات الدوائية drug holidays.
- إضافات البوتاسيوم: يفضل كلوريد البوتاسيوم لأن الكلوريد يُعد الأنيون anion الرئيسي المفرغ جنباً إلى جنب الصوديوم عند استعمال المُدِرّات البولية العالية النجاعة. تدافع المُدِرّات البولية المُوَفِرة للبوتاسيوم عموماً عن بوتاسيوم المصل بأسلوب أكثر فعالية من إضافات البوتاسيوم. تتضمن المستحضرات الأخيرة: أقراص كلوريد البوتاسيوم ذات الإطلاق المستمر (أقراص بوتاسيوم بطيئة slow-K tabs) التـي تحوي 8 ميلي مول من كلوريد البوتاسيوم؛ أقراص كلوريد البوتاسيوم الفوّارة (sando-k tabs) التـي تحتوي 12 ملي مول من البوتاسيوم و8 ملي مول من الكلوريد. إنّ جميع أشكال البوتاسيوم مهيجة للسبيل المعدي المعوي وللمريء وقد تسبب التقرح. يجب أن يحذر المسنين، على وجه الخصوص، بعدم تناول الأقراص من دون الماء ولكن

تبتلع دائماً مع كأسٍ كبير من السوائل والجلوس بالوضع قائم أو الوقوف.

فرط بوتاسيوم الدم Hyperkalaemia قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم ولاسيما عند إعطاء المُدِر البولي الموفر للبوتاسيوم للمصابين ببيلة كلوية. قد تحدث مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) ومناهضات المستقبل II أنجيوتنسن ارتفاعاً معتدلاً في بوتاسيوم البلازما. قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم الخطير إذا أشركت مع إضافات كلوريد البوتاسيوم أو أدوية أخرى مُوَفرة للبوتاسيوم، بوجود وظيفة كلوية عليلة. مع المراقبة الملائمة، يمكن أن تستعمل على نحو مأمون، بالإضافة لما هو موضح في تجربة RALES (راجع الفصل 3 والهامش 3). إنَ السيكلوسبورين، التاكروليمس tacrolimus، الإندوميتاسين وربما مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs الأخرى قد تسبب فرط البوتاسيوم الدم مع المُدرَات البولية المُوَفرة للبوتاسيوم.

نقص حجم الدم Hypolaemia: قد ينجم عن المعالجة المفرطة. يؤدي الفقدان الحاد للسوائل إلى نقص ضغط الدم الوضعي والدوخة. قد تتطور حالة أكثر مخاتلة من نقص حجم الدم المزمن ولاسيما عند المسنين. بعد المنفعة الأولية، يميل المرضى للنوم والنوام sleepy and lethargy. يرتفع تركيز اليوريا الدموية وقد ينخفض تركيز الصوديوم. قد يحدث الفشل الكلوي.

الاحتباس البولي Urinary retention. قد يسبب الإدرار البولي الشديد المفاجئ احتباساً بولياً حاداً بوجود انسداد عنق المثانة الناتج عن الضخامة البروستاتية على سبيل المثال.

نقص صوديوم الدم Hyponatraemia قد ينتج عن فقد الصوديوم عند المرضى الذين يشربون كمية كبيرة من الماء عندما يتناولون المُدِر البولي. ربّما تُكتنف آليات أخرى، تتضمن استعزاز إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول ADH. يمتلك مثل هؤلاء المرضى نقصاً إجمالياً في صوديوم الجسم والسائل خارج الخلوي ولا يصابون بالوذمة. إن عدم الاستمرار بالمُدِر البولي وتقييد مدخول الماء يعدُ فعّالاً. يجب تمييز الحالة عن نقص صوديوم الدم مع الوذمة التـي تتطور عند بعض المصابين بفشل القلب الاحتقانـي، التشمع أو المُتلاَزِمَة الكُلائيَّة. يجب هنا تقييد مدخول الملح والماء بسبب تمدد حجم السائل خارج الخلوي.

قد يسبب توليفة المُدِر الموفر للبوتاسيوم مع مثبط ACE أيضا نقص صوديوم الدم الوخيم، وهو أكثر شيوعاً بالفعل من فرط بوتاسيوم الدم المهدد للحياة.

معالجة فرط بوتاسيوم الدم
تُعد التدابير التالية ملائمة بحسب وخامة الحالة: • ينبغي قطع استعمال أي مدر بولي موفر للبوتاسيوم. • يمكن الاستعمال الفموي للراتين المبادل للكاتيونات مثل الراتين سلفونات بوليستيرين (الريزينيوم A – ريزينيوم الكالسيوم، راجع ما سيأتي) (يعد الطريق الفموي أنجع من الإعطاء عن طريق المستقيم) لنـــزع بوتاسيوم الجسم عن طريق المعى. • يمكن نـــزع البوتاسيوم بسرعة من البلازما إلى الخلايا عبر إعطاء ما يلي: 1) بيكاربونات الصوديوم، 50 ميلي ليتر ضمن محلول 8.4% عبر وريد مركزي، ويكرر ذلك كل بضع دقائق إن استمرت التغييرات الخاصة في مخطط كهربية القلب ECG. 2) الغلوكوز، 50 مل في محلول 50%، مع عشر وحدات من الأنسولين الذواب بوساطة التسريب الوريدي. 3) إن الإرذاذ بناهض بيتا -2، السالبوتامول 5 – 10 ميلي غرام، يعدُ فعالاً في تحريض ضخ البوتاسيوم إلى العضلات الهيكلية. • عند وجود تغيرات في مخطط كهربية القلب، يجب إعطاء غلوكونات الكالسيوم، بمقدار 10 ميلي ليتر في محلول 10% وريدياً، وتكرر عند الضرورة كل بضعة دقائق، ولا يؤثر على بوتاسيوم المصل ولكنه يعاكس الأثر العضلي القلبـي لارتفاع بوتاسيوم المصل، ربما يُعزز الكالسيوم الديجوكسين لذا ينبغي استعماله بحذر إذا أخذ المريض هذا الدواء. ويجب عدم مزج بيكاربونات الصوديوم وأملاح الكالسيوم في المحقنة أو أي وسيلة أخرى بسبب ترسب الكالسيوم. • ربما نحتاج للديال Dialysis في الحالات الحَرونة ويعدُ فعّالاً جداً.

احتباس اليُورات Urate retention يحدث احتباس اليُورات مع فرط حمض اليوريك في الدم، وأحياناً النقرس

السريري مع المُدرَات البولية العالية النجاعة والمعتدلة، لكن هذا التأثير غير هام أو مهمل مع المُدرَات البولية المنخفضة النجاعة. ثمة آليتان مسؤولتان عن ذلك كما يبدو. الأولى، إنَ المُدرَات البولية تسبب نفاد الحجم، إنقاص الرشح الكبيبي وزيادة امتصاص جميع الذوائب في النبيب الداني غالباً بما فيها اليورات. الثانية، إن المُدرَات البولية وحمض اليوريك هي حموض عضوية وتتنافس على آلية نقل مثل هذه المواد من الدم إلى السائل النبيبي. يمكن الوقاية من فرط حمض يوريك الدم المحرض بالمُدرَات البولية بوساطة الألوبورينول allopurinol أو البروبينيسيد probenecide (الذي يناهض أيضاً النجاعة المُدرَة من خلال إنقاص النقل إلى داخل البول).

عَوَز المغنيزيوم Magnesium deficiency. تسبب مُدرَات البول العروية والثيازيدية فقداناً بولياً هاماً للمغنيزيوم؛ ربّما تسبب المُدرَات البولية المُوَفرة للبوتاسيوم احتباساً للمغنيزيوم. يبدو أن عوز المغنيزيوم الناجم عن المُدرَات قلّما يكون وخيماً حتى يحرض صورة كلاسيكية من الهيوجية irritability العصبية العضلية والتكزز ولكن يحدث اضطراب نظم القلب، لاسيّما البطينية المنشأ وتستجيب لتعويض المغنيزيوم (8 ميلي مول من Mg^{++} 50% تعطى على شكل 4 ملي لتر من سلفات المغنيزيوم تسريباً وريدياً على مدى 10 – 15 دقيقة تتبع حتى 72 ميلي مول تسريب على مدى 24 ساعة تالية).

عدم تحمل الكربوهيدرات Carbohydrate intolerance. يحدث بالمُدرَات البولية التي تنتج نقص بوتاسيوم الدم المطول، مثل النمط العروي والثيازيدي. يبدو أن البوتاسيوم داخل الخلايا يكون ضرورياً لتشكل الأنسولين، وربما ينجم عدم تحمل الغلوكوز عن عوز الأنسولين. تزداد متطلبات الأنسولين عند المصابين بالسكري ويظهر المرض عند المصابين بالسكري الخافي latent diabetics. يعدُّ هذا التأثير قابلاً للعكس على مدى عدة أشهر.

استتباب الكالسيوم Calcium homeostasis. يزداد فقدان الكالسيوم الكلوي بالمُدِرَات البولية العروية؛ لا يعدُّ ذلك من المساوئ الخطيرة بالاستعمال القصير الأمد ويستعمل الفورسيميد بالفعل في تدبير فرط كالسيوم الدم بعد الإمهاء.

قد يكون نقص كالسيوم الدم المديد ضاراً ولاسيّما عند المرضى المسنين الذين يميلون للتوازن السلبي للكالسيوم. على نحو متباين، تنقص الثيازيدات من إفراغ الكالسيوم وقد تؤثر هذه الخاصة على اختيار المُدر البولي في الحالات المعوزة الكالسيوم أو الأفراد المصابين بتخلخل العظم، يرتبط استعمال الثيازيد مع نقص اختطار كسر الورك عند المسنين. استعمل التأثير المنقص لكالسيوم البول للثيازيدات بفعالية عند المصابين بفرط كالسيوم البول المجهول السبب، السبب الاستقلابي الأكثر شيوعاً للحصيات الكلوية.

التآثر INTERACTIONS

تُعزز المُدِرَات البولية العروية (ولاسيما البلعات الوريدية i.v. boluses) الانسمام الأذني للأمينوغليكوزيدات والسمية الكلوية لبعض السيفالوسبورينات. تميل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية إلى احتباس الصوديوم الذي يعاكس التأثير المُدِر للبول؛ قد تكتنف الآلية تثبيط تشكل البروستاغلاندين الكلوي. قد تؤهب المعالجة بالمُدِر البولي عند المرضى الذين يتناولون الليثيوم لسمية هذا الدواء (يتشارك ازدياد نفاد الصوديوم مع نقص إفراغ الليثيوم). لقد وضعت المرجعية السابقة للمعالجات الدوائية، عندما تتشارك مع المُدِرَات البولية، التي قد تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، أو عدم تحمل الغلوكوز.

معاقرة المُدِرَات البولية ABUSE OF DIRETICS

يأخذ الشذوذ النفسي أحياناً شكل معاقرة (سوء استعمال) المُدرَات البولية و/أو المسهلات. يرغب الشخص عادة أن يكون رشيقاً Slim ليصبح أكثر جاذبية، أو قد يكون لديه قهمٌ عصابي anorexia nervosa. يمكن أن يكون هناك نفاد وخيم للصوديوم والبوتاسيوم، مع ضرر نبيبي كلوي ناجم عن نقص بوتاسيوم الدم المزمن.

المُدِرَات البولية التناضحية OSMOTIC DIURETICS

تعدُّ المُدِرَات البولية التناضحية مواد ذات وزن جزيئي صغير ترشح من الكبيبات ولا يُعاد امتصاصها من النبيب

الكلوي فتزيد بذلك من أوسمولية السائل النبيبـي. لذا فهي تقي من عود امتصاص الماء (وأيضاً الصوديوم، بآلية أكثر تعقيداً) خصوصاً في النبيب الملفف الداني وربّما في عروة هنلي أيضاً. إذ يزداد حجم البول نتيجة عمل المُدرّات البولية التناضحية.

المانيتول Mannitol. هو كحول متعدد الهيدروكسيل polyhydric (وزنه الجزيئي 452) وهو شائع الاستعمال؛ ويعطى وريدياً. يشجع المانيتول بالإضافة لتأثيره على الكلية على حركة الماء من داخل الخلايا إلى السائل خارج الخلوي، الذي يتمدد على نحو عارض قبل حدوث إدرار البول. تحدّد الخصائص استعمالاته التي تتضمن إنقاصها السريع للضغط داخل القحف وللضغط في باطن العين، وللمحافظة على جريان البول للوقاية من النخر النبيبي الكلوي. لما كان المانيتول يزيد حجم الدوران، فيمنع استعماله في فشل القلب الاحتقاني والوذمة الرئوية.

ميثيل زانتين METHYLXANTHINES

نوقشت الخصائص العامة للميثيل زانتينات (ثيوفيلين والكافيين) في مكان آخر (راجع الفصل 10). ربّما يعتمد فعلها الخفيف المُدِر للبول جزئياً على ارتخاء العضلات الملساء في سرير الشرين الوارد afferent arteriolar ولذا يزداد جريان الدم الكلوي، ويعتمد الجزء الآخر على التأثير المباشر المثبط لعود امتصاص الملح من النبيب الداني. يعتمد استعمالها الطبي على خصائصها الأخرى.

مثبطات الأنهيدراز الكربونية
Carbonic anhydrase inhibitors

يُسهِل إنزيم *الأنهيدراز الكربونية* التفاعل بين ثنائي أكسيد الكربون والماء ليشكل حمض الكربونيك carbonic acid، الذي يتفارق بعد ذلك إلى أيونات الهيدروجين (H^+) *والبيكربونات* (HCO_3^-). تعدُ هذه العملية أساسية لانتاج الحمض أو الإفرازات القلوية، وثمّة تراكيز عالية من الأنهيدراز *الكربونية* في خاطية المعدة، البنكرياس، العين والكلية. بسبب نقص عدد أيونات الهيدروجين H^+ المتوافرة للتبادل مع أيونات الصوديوم Na^+ في النبيب الداني يحدث فقد الصوديوم والإدرار البولي. كذلك ينقص عود امتصاص البيكربونات من النبيب أيضاً، يؤدي فقدانها من البول خلال أيام إلى *الحماض الاستقلابي* الذي يوهن الاستجابة المُدرّة للبول تجاه مثبطات الأنهيدراز الكربونية. لذا تعدُ مثبطات الأنهيدراز الكربونية متروكة كمُدرّات بولية، لكن لاتزال لها استعمالات نوعية. يعدّ *الأسيتازولاميد* acetazolamide مثبط الأنهيدراز الكربوني الأكثر استعمالاً.

إنقاص ضغط باطن العين Reduction of intraocular pressure. لا ينجم هذا الفعل عن إدرار البول (ترفع الثيازيدات ضغط باطن العين قليلاً). يعدُ تشكل الخلط المائي عملية فعّالة تتطلب إمداداً من أيونات البيكربونات، التي تعتمد على الأنهيدراز الكربونية. ينقص تثبيط الأنهيدراز الكربونية من تشكل الخلط المائي ويخفض ضغط باطن العين. هذا فعل موضعي ولا يتأثر بتطور التبدلات الحمضية القاعدية في مكان آخر من الجسم، أي لا يتطور التحمل tolerance. يمكن استعمال الأسيتازولاميد عند المصابين بالزَرَق glaucoma الحاد إما فموياً، أو وريدياً. لا يحبذ الأسيتازولاميد في الاستعمال المديد long-term بسبب اختطار نقص البوتاسيوم والحُماض، أما *البرينزولاميد Brinzolamide* أو *الدورزولاميد Dorzolamide* فهي فعّالة كقطرات عينية، وحيدة التحمل، وملائمة للاستعمال المزمن في الزَرَق.

داء (الجبال) المرتفعات High Altitude (mountain) Sickness. تصيب هذه الحالة الأشخاص غير المتأقلمين مع المرتفعات التي تتجاوز 300 متراً ولا سيما بعد الصعود السريع؛ تتراوح الأعراض من الغثيان، والإنهاك والصداع إلى الوذمة الرئوية والدماغية. أما السبب البدئي فهو نقص *التأكسج hypoxia*: في المرتفعات العالية، تكون استجابة فرط التهوية الطبيعية مثبطة تجاه انخفاض توتر الأكسجين لأن *القلاء* يكون محرضاً أيضاً. يحرض الأسيتازولاميد *الحماض* الاستقلابي، فيزيد السوق التنفسي respiratory drive الملاحظ في الليل حيث تحدث نوب انقطاع التنفس، ولذا

يساعد على صيانة توتر الأكسجين الشرياني؛ قد تعطى 125 – 150 ميلي غرام مرتين يومياً فموياً في اليوم قبل الصعود ويستمر حتى يومين بعد الوصول للمرتفعات المقصودة، ويستعمل 250 ميلي غرام مرتين باليوم لمعالجة داء المرتفعات العالية الوطيدة. (لاحظ بأن ذلك غير مرخص في المملكة المتحدة). قد يستعمل الديكساميتازون كبديل أو كدواء إضافي، يعطى 2 ميلي غرام كل ست ساعات للوقاية، ويعطى 4 ميلي غرام كل 6 ساعات للمعالجة.

يمتلك الدواء استعمالين آخرين. في الشلل الدوري، إذ يحدث انخفاض مفاجئ في أيونات البوتاسيوم K^+ البلازمي الذي ينتج عن تبادل K^+ مع Na^+ في الخلايا، يقدم ارتفاع H^+ البلازمي بوساطة الأسيتازولاميد هابطية بديلة لأيون K^+ للتبادل مع Na^+. قد يستعمل الأسيتازولاميد أحياناً كخط علاجي ثانٍ في *النوب التوترية الرمعية والنوب الصرعية الجزئية*.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد تسبب الجرعات العالية من الأسيتازولاميد نعاساً وحمى، أطفاحاً ومذلاً paraesthesia، وقد قدمت تقارير حول بعض الاضطرابات الدموية. قد تتطور الحصيات الكلوية، بسبب نقص ذوبان كالسيوم البول الذي ينجم عن محتوى البول المنخفض من السيترات، كنتيجة تالية للحماض الاستقلابي.

ثنائي كلورفيناميد dichlorphenamide يتشابه مع مثبط الأنهيدراز الكربونيك، لكنه أقوى منه.

الراتينات المبادلة للكاتيونات

Cation-exchange resins

تستعمل *الراتينات* المبادلة للكاتيونات لمعالجة فرط بوتاسيوم الدم حيث تسرع فقدان البوتاسيوم من خلال الأمعاء، لاسيما في سياق نتاج البول الضعيف أو لما قبل الديال (الوسائل الأكثر فعّالية في معالجة فرط بوتاسيوم الدم). تتألف الراتينات من تكدس جزيئات غير ذوابة كبيرة تحمل شحنات سلبية ثابتة، ترتبط على نحوٍ مقلقل مع الأيونات المشحونة الإيجابية (الكاتيونات Cations)؛ تتبادل هذه بسهولة مع الهوابط في البيئة السائلة إلى المدى الذي يعتمد على ألفتها للراتين وتركيزها. تتبادل الراتينات المحمّلة بهوابط الصوديوم أو الكالسيوم على نحوٍ تفضيلي مع كاتيونات البوتاسيوم في الأمعاء (حوالي 1 ميلي مول من البوتاسيوم بكل غرام من الراتين)؛ وتمتص الكاتيونات الحرة (كالسيوم أو صوديوم) ويمر الراتين المرتبط مع البوتاسيوم في البراز. لا يقي الراتين فقط من امتصاص البوتاسيوم المبتلع، بل يأخذ أيضاً البوتاسيوم المفرز الطبيعي في الأمعاء ويعاد امتصاصه على نحو طبيعي.

في فرط بوتاسيوم الدم، قد يستعمل راتين سلفونات بوليسترين Polysterene Suphonate عن طريق الفم أو بحقن شرجية احتباسية retention enemas. يجب أن لا يستعمل الراتين بطور *الصوديوم* sodium phase resin (Resonium A) عند المصابين بفشل قلبي أو كلوي إذ قد ينجم عن ذلك تحميل مفرط *بالصوديوم*. قد يسبب الراتين بطور الكالسيوم calcium phase resin (calcium Resonium) فرط *كالسيوم* الدم ويجب اجتنابه عند المرضى المؤهبين، مثل المصابين بالورم النقيي المتعدد، السرطانة النقيلية، فرط الدريقات Hyperpara thyroid والساركويد. يجب أن تبقى الحقن الشرجية إلى آخر مدى ممكن، مع ذلك قلّما يتحملها المرضى لفترة طويلة (على الأقل 9 ساعات) ليتبادل مع البوتاسيوم في جميع المقَرات المتوافرة على الراتين.

تبدل باهاء البول Alternation of Urine PH

يكون تبدل باهاء البول أحياناً مرغوباً. كثيراً ما يستعمل في معالجة التسممات (أعطي وصف كامل في الفصل 9). تظهر خلاصة الاستطبابات الرئيسية فيما يلي.

قلونة البول Alkalinisation of urina

- تزيد إطراح الساليسيلات، الفينو باربيتون، مبيد الأعشاب الكلوروفينوكسي مثل 2،4-D،MCPA.
- تنقص تهيج السبيل البولي الملتهب.
- تحبط نمو كائنات حية معينة مثل الإشريكية القولونية.

يمكن جعل البول قلوياً بوساطة بيكربونات الصوديوم، أو

سيترات البوتاسيوم فموياً. قد يفاقم التحميل overload المفرط للصوديوم فشل القلب، وتكون زيادة الصوديوم والبوتاسيوم خطيرة عندما تكون وظيفة الكلية عليلة.

تحميض البول Acidification of urina

- يستعمل كاختبار من أجل الحُماض النبيبـــي الكلوي.
- يزيد إطراح الأمفيتامين، وميثيلين ثنائي أوكسي فلورامين (MDMA أو "Ecstasy")، الديكسفينفلورامين، الكينين، والفينسيكليدين، قلّما يحتاج لها على الرغم من ذلك.

إن كلوريد الأمونيوم NH_4Cl الذي يؤخذ مع الطعام لاجتناب القيء، يُحمض البول. يجب أن لا يعطى للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية أو الكبدية. تتضمن الوسائل الأخرى أرجنين حمض الهيدروكلويد Arginine HCl، حمض الأسكوربيك أو كلوريد الكالسيوم فموياً.

الأدوية والكلية Drugs and Kidney

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تشكل الكليتان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما تتلقيان 25% من نتاج القلب. لذا ليس من المدهش بأن تستطيع الأدوية أن تضر بالكلية وأن يؤثر مرض الكلية على الاستجابات الدوائية.

المرض الكلوي المُحَرض بالدواء DRUG – INDUCED RENAL DISEASE

تؤثر الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى على الكلية كما يلي:

1. **تأثير كيميائي حيوي مباشر** تتضمن المواد التـــي تسبب تأثيرات سمية مباشرة:
   - المعادن الثقيلة، مثل الزئبق، الذهب، الحديد، الرصاص.
   - مضادات المكروبات، مثل الأمينوغليكوزيدات، الأمفوتريسين، السيفالوسبورينات.
   - أوساط التباين الشعاعية الميودنة، مثل العوامل المستعملة لإظهار السبيل الصفراوي.
   - المسكنات، مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بتوليفة مع الباراسيتامول (فِعْلياً مستقلبه، NABQI، في الجرعة المفرطة، راجع الفصل 15).
   - المذيبات Solvent، مثل رباعي كلوريد الكربون، الإيثيلين غليكول.
2. **تأثير كيميائي حيوي غير مباشر**
   - إنّ الأدوية السامة للخلايا ومُحفزات بيلة حمض اليوريك uricosurics قد تسبب ترسب اليُورات urate في النبيبات الكلوية.
   - قد يسبب الكاليسيفيرول calciferol تكلساً كلوياً بإحداثه فرط كالسيوم الدم.
   - قد تسبب معاقرة المُدِر البولي والملين ضرراً في النبيبات الكلوية على نحو ثانوي لنفاد البوتاسيوم والصوديوم.
   - قد تسبب مضادات التخثر نـــزفاً في الكلية.
3. **تأثير مناعي** ينتج المجال الواسع من الأدوية إصابات واسعة المجال.
   - تتضمن الأدوية: الفنيتوين، الذهب، البنسلينات، الهيدرالازين، الإيزونيازيد، الريفامبيسين، البنسيلامين، البروبنسيد، السلفوناميدات.
   - تتضمن الأذيات: الالتهاب الشريانـــي، التهاب الكبيبات، التهاب الكلية الخلالي، الذئبة الحمامية الجموعية.

يمكن أن يسبب الدواء ضرراً بأكثر من آلية من الآليات السابقة، مثل الذهب. أما المقرات والأنماط المرضية للإصابات فهي كما يلي:

الضرر الكبيبـــي Glomerular damage. إن باحة السطح الكبيرة للشعيرات الكبيبية تجعلها مستعدة للضرر من المعقدات المناعية الجائلة، قد ينتج عنها التهاب كبيبات الكلى، البيلة البروتينية، المتلازمة الكلائية، كما يحدث في المعالجة بالبنسيلامين عندما يستجيب المريض استجابة مناعية تجاه الدواء. إن أفضل ما يعكس درجة العلّة الكلوية هو *تصفية الكرياتينين* الذي يقيس سرعة الترشيح الكبيبـــي لأن الكرياتينين يطرح تماماً بهذه العملية.

الضرر النبيبـــي Tubule damage. بتركيز 180 لتراً من الرشاحة الكبيبية في 1.5 لتر من البول كل يوم، تتعرض الخلايا النبيبية الكلوية لكميات من الذوائب والذيفانات البيئية أكبر بكثر مقارنة مع الخلايا الأخرى في الجسم. إذ يواجه النبيب الدانـــي، الذي يتم فيه عود امتصاص معظم الماء، التركيز الأكبر ولذا يعانـــي كثيراً من الإصابة المحرضة بالدواء. تتركز عمليات النقل المتخصصة للأحماض مثل الساليسيلات (أسبرين)، السيفالوسبورينات، والأسس مثل الأمينوغليكوزيدات، في الخلايا النبيبية الكلوية. تسبب المعادن الثقيلة وأوساط التباين الشعاعي ضرراً في هذا المقَر أيضاً. تتظاهر السمية النبيبية الدانية بتسرب *الغلوكوز*، *الفسفات*، *البيكربونات والأحماض الأمينية* في البول.

إن العَدَّاد الحالي المضاعف وأجهزة تبادل تركيز البول (راجع ما سبق) يتسببان في تراكم بعض الأدوية في اللب الكلوي. غالباً ما يكون اعتلال الكلية بالمسكنات البيِّنة الأولى في هذا المقَر جزئياً بسبب التركيز النسيجي العالي، ويعتقد أن الجزء الآخر بسبب نقص التروية عبر تثبيط البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية المُنْتَجَة موضعياً بوساطة مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يشكل النبيب القاصي مقَراً لسمية الكلية المحرّضة بالليثيوم lithium-induced nephrotoxicity؛ يتظاهر ضرر اللب والكُلَيُون القاصي بفشل عملية تركيز concentrate البول بعد الحرمان من السوائل وبفشل تحميض acidify البول بعد ابتلاع كلوريد الأمونيوم.

الانسداد النبيبـــي Tubule obstruction. قد تترسب في بعض الحالات الكيميائية الفيزيولوجية البلورات ضمن لمعة النبيبات. يعدُّ *الميثوتريكسات* methotrexate على سبيل المثال، لا ذوّاباً نسبياً في الباهاء المنخفضة وقد يترسب في الكُلَيُون القاصي عندما يكون البول حمضياً. يمكن بصفة مشابهة أن يسبب حمض اليوريك المنتج من استقلاب الأحماض النووية المطلقة خلال حلِّ الخلية الورمية السريع اعتلال كلية يوراتـــي مميت urate nephopathy. سببَ ذلك مشكلةً خاصةً عندما أدخلت المعالجة الكيميائية لابيضاض الدم والتـــي استمرت حتـــى أُدخل الألوبيورينول allopurinol؛ الذي يعطى الآن روتينياً قبل البدء بالمعالجة الكيميائية ليحصر أوكسيداز زانتين xanthine oxidase وبذلك يفرغ الهيبوزانتين hypoxanthinc، طليعة حمض اليوريك الذوابة أكثر بكثير عوضاً عنه. يعدُ اعتلال الكلية بالبلورات مشكلة بالاستعمال الواسع *للإنديناڤير indinavir* العامل المضاد للفيروسات القهقرية antiretroviral agent.

الآفات الأخرى المُحرَضة بالأدوية Other drug-induced lesions. تتضمن الآفات الكلوية الأخرى المحدثة بالأدوية ما يلي:

- الالتهاب الوعائي، المحدث بالألوبيورينول، الإيزونيازيد، السلفوناميدات.
- التهاب الكلية الخلالي الأرجي، المحدث بالبنسلينات (بصفة خاصة)، الثـــيازيدات، الألوبـــيورينول، الفنيـــتوين، السلفوناميدات.
- الذئبة الحمامية المحرضة بالدواء المحدثة بالهيدرالازين، البرولاينياميد، السلفاسالازين.

تتضمن الأدوية التـــي تحرض نشوء متلازمات سريرية هامة من الإصابة الكلوية، ما يلي:

الفشل الكلوي الحاد، الأمينوغليكوزيدات، السيزبلاتين.

المتلازمة الكلائية، البنسيلامين، الذهب، الكابتوبريل (فقط بالجرعات الأعلى من الموصى بها الآن).

الفشل الكلوي المزمن، مضادات الالتهاب اللاستيرويدية.

العلة الوظيفية، كما في تناقص القدرة على تخفيف البول وتركيزه (الليثيوم)، فقدان البوتاسيوم في البول (مُدِرَات البول العروية)، فقدان التوازن الحمضي القاعدي (أسيتازولاميد).

الوصفة العلاجية في المرض الكلوي PRESCRIBING IN RENAL DISEASE

إن الأدوية قد:

- تُفاقم المرض الكلوي (كما سبق)
- تتعزز من خلال التراكم نتيجة لفشل الإفراغ الكلوي
- تكون غير فعَالة، مثل المُدِرَات البولية الثيازيدية في الفشل الكلوي المعتدل أو الوخيم، وتحفز بيلة حمض اليوريك.

تنشأ مشكلات المأمونية safety problems خصوصاً عند المصابين باختلال وظيفة الكلية الذين يجب أن يعالجوا بأدوية ربّما تكون سامة وتطرح على نحو كامل أو كبير من الكلية. إن المعرفة، أو على الأقل إتاحة، مصادر المعطيات الحرائكية الدوائية تعدُّ أساسية للمعالجة المأمونة safe therapy عند هؤلاء المرضى[4]. يوضح (الجدول 1.26) التأثير العميق لاختلال وظيفة الكلية على إطراح بعض الأدوية.

لا يتبدل العمر النصفي للأدوية الأخرى، التـي ينتهي نشاطها بالاستقلاب، بالعلَة الكلوية. ينتج العديد من هذه الأدوية، *مستقلبات فعّالة فارماكولوجياً* تميل لأن تكون أكثر ذوباناً بالماء من الدواء الأصل parent drug، إذ تكون معتمدة على الكلية في إطراحها، وتتراكم في حال الفشل الكلوي، مثال ذلك الأسيبوتولول acebutolol، الديازيبام diazepam، الوارفارين warfarin البيتيدين pethidine.

تقع أكثر هذه الأدوية في الصنف المتوسط ويستقلب جزء منها، بينما يطرح الجزء الآخر بدون تبدل من الكلية.

لذا يجب أن نراعي عند إعطاء الجرعة للمصابين بالمرض الكلوي مدى extent اعتماد الدواء على الاطراح الكلوي، ودرجة degree العلَة الكلوية؛ تعدُّ *تصفية الكرياتينين* الأكثر ملائمة والمُرشد المفيد. نناقش هذه القضايا كما سيأتي.

إحكام الجرعة عند المصابين باختلال كلوي

DOSE ADJUSTMENT FOR PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT

من غير الضروري عموماً إحكام الجُرْعَةُ البَدْئيَّة *initial dose* (وقد تكون ضرورية عند *جرعة الشروع priming dose* أو *جرعة التحميل loading dose*، الفصل 7) إذ ينبغي أن يكون الحجم الذي يجب أن يتوزع فيه الدواء هو نفسه عند الشخص اليوريمي uraemic والشخص الصحيح healthy.

يكتنف إحكام *الجرعة الصائنة maintenance dose* إما إنقاص كل جرعة تعطى أو تطويل الزمن بين الجرعات.

لابدَّ من الحرص ولا سيما عندما يكون المرضى *ناقصي البروتين hypoproteinaemia* وعندما يرتبط الدواء كثيراً ببروتينات البلازما، أو في حالة المرض الكلوي المتقدم إذ قد تتنافس المنتجات الاستقلابية المتراكمة على مواقع الارتباط البروتينية؛ مما يتطلب ذلك الحرص ولا سيّما في المراحل المبكرة من الجرعة حتـى نتمكن من مقياس الاستجابة للدواء.

قواعد عامة General rules

1. الأدوية التـي تفرغ *كلها* أو *معظمها* عن طريق الكلية أو الأدوية التـي تنتج *مُستَقلَبات فعّالة active*، ذات اطراح كلوي: تعطى بأسلوب الجرعة الأولية الطبيعية initial dose، أو تنقص قليلاً بوجود محاذير خاصة، وتخفض الجرعة الصائنة أو يزاد من طول الفترة بين الجرعات نسبياً مع إنقاص تصفية الكرياتينين.

الجدول 1.26: الأعمار النصفية (مقدرة بالساعة) للأدوية مع الوظيفة الكلوية الطبيعية وذات الاختلال الوخيم.

	وظيفة كلوية طبيعية	وظيفة كلوية ذات اختلال وخيم*
كابتوبْريل Captopril	2	25
أموكسيسلين Amoxicillin	2	14
جنتاميسين Gentamicin	2.5	50<
أتينولول Atenolol	6	100
ديجوكسين Digoxin	36	90

* معدل الترشيح الكبيبـي <5 ميلي ليتر/دقيقة (الطبيعي 120 ميلي لتر/دقيقة). ثمة أمثلة عن الأدوية التـي تُطرح تقريباً من دون تغيير؛ يشير تطاول العمر النصفي إلى وجوب تطبيق رعاية خاصة إذا ما استعُملت عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة.

2. الأدوية التـي تستقلب كلها أو *معظمها* إلى منتجات *عاطلة inactive*: تعطى بجرعات طبيعية. أما بوجود ملاحظة خاصة تحذيرية caution، فيبرر القيام بإنقاص بسيط معتدل للجرعة الأولية ومعدل الجرعة الصائنة ريثما تُقيَّم تأثيرات الدواء.

3. الأدوية التـي يطرح جزء منها عن طريق الكلية وجزء آخر بالاستقلاب: تعطى الجرعة الأولية الطبيعية وتعدل الجرعة الصائنة أو الفترات بين الجرعات على ضوء ما يعرف من الوظيفة الكلوية للمريض ومن الدواء، من حيث

[4] مثلاً معطيات المصنعين manufacturers، وكتيبات الوصفات واختصاصيو المجلات (الدوريات).

الاعتماد على الاطراح الكلوي وسمية الدواء المتأصلة toxicity inherent.

تذكَّر بأن زمن وصول التركيز الدموي للحالة الثابتة steady state (الفصل 7) يعتمد فقط على العمر النصفي للدواء ويصل حوالي 97% من الدواء إلى تركيز حالته الثابتة خلال خمسة أعمار نصفية $5 \times t^1/_2$. أي إذا تطاول العمر النصفي للدواء بسبب العلّة الكلوية، فإن الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة يتطاول أيضاً.

إن مخططات schemes تحوير الجرعة الدوائية عند المصابين بمرض كلوي لا تنــزع جملة الاختطار المتزايد من التأثيرات الضائرة؛ يجب أن يُرصد مثل هؤلاء المرضى بحرص بالغ خلال مساق course المعالجة الدوائية. مثالياً يجب رصد الجرعة بقياس التركيز البلازمي للدواء ذي العلاقة، عندما تكون هذه الخدمة متاحة.

تحصي الكلية Nephrolithiasis

تنجم *الحصيات الكلسية* من فرط كالسيوم البول، فرط أوكسالات البول أو نقص سيتريك البول. إنّ فرط كالسيوم البول وفرط أوكسالات البول، يجعلان البول فائق التشبع super saturated فيما يتعلق بأملاح الكالسيوم؛ تجعل السيترات citrate أوكسالات الكالسيوم أكثر ذوباناً وتثبط ترسبه من محلوله.

كثيراً ما تحدث *الحصيات غير الكلسية* noncalcareous stones بوجود الأحياء الشاطرة لليوريا urea – splitting التـــي تهيئ لحالات تشكل حصيات فُسفات المغنيزيوم أمونيوم (ستروفيتية struvite). تتشكل حصيات اليوريات urate عندما تكون باهاء البول حمضية (PH > 5.5).

التدبير العلاجي Management. يجب المحافظة على نتاج بولي يزيد عن 2.5 لتر/يوم عند الأشخاص المشكّلين للحصيات الناكسة. هناك بعض المنفعة من تقييد الكالسيوم في النظام الغذائي أو إنقاص مدخول الطعام الغنـــي بالأوكسالات (رواند rhubarb، السبانخ، الشاي، الشوكولاتة، الفول السودانـــي).

- تنقص مُدرات البول الثيازيدية من إفراغ الكالسيوم والأوكسالات في البول وتنقص سرعة تشكل الحَصاة.
- ترتبط فسفات سلولوز الصوديوم (calcisorb) مع الكالسيوم في الأمعاء، تنقص إفراغ الكالسيوم وقد تنفع عند الأشخاص المشكلين للحَصاة الكلسية.
- يكون الألوبورينول allopurinol فعّالاً عند الأشخاص ذوي الإفراغ العالي لحمض اليوريك في البول.
- يجب إعطاء سيترات البوتاسيوم potassium citrate الذي يُقَلْون البول، للوقاية من تشكل حصيات حمض اليوريك.

المظاهر الفارماكولوجية للتبول Pharmacological aspects of micturition

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

تتعصب *النَافِصَة detrusor*، وهي ألياف ملساء عضلية تؤلف جسم المثانة، على نحو رئيسي بأعصاب لاوُدية استثارية excitatory تسبب التقلص العضلي. *إن المصرة الداخلية internal sphincter*، تركيز للعضلات الملساء في عنق المثانة، تكون متطورة جيداً عند الذكور فقط وتكون وظيفتها الرئيسية الوقاية من الجريان الراجع للمنـــي خلال الدفق ejaculaution. هذه المصرة غنية بمستقبلات α_1 الأدرينية، ويسبب تفعيلها تقلصاً. ثمّة إمداد وفير من مستقبلات الإستروجين في الثلثين القاصيين من الظهارة الإحليلية الأُنثَوية التـــي تصاب بالتنكس degenerate بعد الإياس مسببة فقدان التحكم البولي.

عندما ترتخي النَافِصَة وتغلق المصرات، يختزن البول؛ يحصلُ ذلك بتثبيط مركزي للتوتر اللاوُدي المترافق مع ازدياد انعكاسي في نشاط المستقبلة ألفا الأدرينية. يتطلب إفراغ voiding المثانة تقلص النَافِصَة، المصحوب مع ارتخاء المصرات. تتناسق هذه الأفعال مع مركز التبول في الجسر pons.

الشذوذات الوظيفية FUNCTIONAL ABNORMALITIES

تتضمن الشذوذات الرئيسية التـــي تتطلب معالجة ما يلي:

- *المثانة اللا مستقرة* أو عدم استقرار النَافصَة، التـــي تتميز بتقلصات غير مُثبَّطة، لامستقرة للنَافصَة التـــي قد تكون غير معروفة السبب أو تالية لآفة في العصبون المحرك العلوي أو بسبب انسداد عنق المثانة.
- *نقص نشاط المثانة* أو نقص توترها نتيجة آفة في العصبون المحرك السفلي أو بسبب فرط تمدد المثانة أو كلاهما.
- *خلل وظيفي* في مصرة الإحليل الذي قد ينجم عن أسباب مختلفة تتضمن ضعف العضلات والأربطة حول عنق المثانة ونـــزول الوصل الاحليلي المثانـــي والتليف المحيط بالاحليل؛ تكون النتيجة سلس الاجهاد stress incontinance.
- *التبدل* الضموري يصيب الإحليل القاصي عند الإناث.

الأدوية التـــي تستعمل في تلطيف التبول الشاذ
Drugs that may be used to alleviate abnormal micturition

الأدوية المُضادة للمُسكارين Antimuscarinic. مثل *أوكسي بوتينين oxybutinin والفلافوكسات Flavoxate*، تستعمل لمعالجة تكرر التبول Frequency؛ تزيد هذه الأدوية من سعة المثانة بانقاصها من تقلصات النَافصَة اللامستقرة. قد يسبب كلا الدوائين جفافاً فموياً وتغيماً بالرؤية وقد يؤرث الزَرَق glaucoma. يمتلك الأوكسي بوتينين مستوى أعلى من التأثيرات غير المرغوبة الأمر الذي يحدد استعماله؛ يجب أن تقييم الجرعة بعناية، خصوصاً عند المسنين. يمتلك الفلافوكسات تأثيرات جانبية واسمة أقل وكذلك تُعد أقل فعالية. يعدُ البروبيفيرين propiverine، التولتيرودين tolterodine والتروسبيوم trospium أدوية مُضادة للمُسكارين أدخلت من أجل تكرر التبول، الإلحاح البولي والسلس البولي. استعمل البروبانثيلين propantheline على نحو واسع سابقاً في السلس البولي ولكن معدل الاستجابة له كان منخفضاً مع وقوع عالٍ للتأثيرات الضائرة؛ يستعمل الآن على نحو رئيسي من أجل معالجة سلس البول عند البالغين. يجب أن تُراجع الحاجة لاستمرار المعالجة الدوائية بمُضاد المُسكارين بعد 6 أشهر.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات Tricyclic anti-depressants. إنّ الايميبرامين imipramine، والأميتريبتيلين amitriptyline والنورتريبتيلين nortriptylline فعّالة، من أجل البوال الليلي nocturnal خصوصاً وفعّالة أيضاً في السلس البولي النهاري. ربّما يكون إحصارها اللاودي (المضاد للمسكارين) مسؤولاً جزئياً ولكن الإيميبرامين قد ينفع بتبديله شاكلة نوم المريض.

الإستروجينات Oestrogens. قد تنفع سواء إذا طبقت موضعياً على المهبل أم أخذت من طريق الفم في السلس البولي الناجم عن ضمور الظهارة الإحليلية عند النساء في سنّ الإياس.

الأدوية المحاكية للودي Parasympathomimetic drugs، مثل البيثانيكول bethanechol، الكرباكول carbachol والديستيغمين distigmine قد تستعمل لتنبيه النَافصَة عندما تكون المثانة ناقصة التوتر، كما في آفات العصبون العلوي. الديستيغمين، هو مضاد كولينستيراز، يُعد مُفضلاً لكن تأثيره غير مستمر، يحتاج أيضاً إلى القشطرة المُتَقَطِّعة عندما يكون نقص التوتر مزمناً.

فرط تنسج البروستات الحميدة
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)

كان فرط تنسج البروستاتة الحميدة أحد المشكلات الشائعة عند الرجال الذين تجاوزوا الخمسين عاماً، كانت تساعد لفترة طويلة من الزمن بالتداخل الجراحي، والتـــي تعدُّ من الأمثلة البارزة للقوانين المختلفة (عادة ما تكون غائبة) التـــي تطبق في تقييم المقارنة بين المعالجات الجراحية والدوائية. لقد فضل العديد من الرجال تكرار التبول المستمر على العنانة، أو سلس البول، أو الانصمام الرئوي الذي ينتظرهم بعد قطع البروستاتة عبر الاحليل؛ إنَ الأدوية التـــي تنجي من هذه المضاعفات قليلة مهما كانت المنافع. يوجد الآن اختيار محدود بين الأساليب الطبية والجراحية، مع أن ذلك لم يقارن مسبقاً أبداً، ولن تكون الأدوية بديلة عن الجراحة إذا حدث احتباس بولي. إنّ غدة البروستاتة مزيج من محفظة ونسيج سدوى stromal، غنـــي بمستقبلات ألفا-1 الأدرينية، ونسيج غدّي يقع تحت تأثير الأندروجينات. يكون

كلاهما، أي مستقبلات ألفا والأندروجينات، أهدافاً للمعالجة الدوائية. ولما كانت المثانة تمتلك بضع مستقبلات ألفا، فربما تستعمل محصرات ألفا-1 الانتقائية دون أن تؤثر على المثانة.

مناهضات المُستَقْبِلة ألفا الأدرينية Alpha adrenoceptor antagonists. إن البرازوسين Prazosin، الأفلوزوسين Afluzosin، الإندورامين Indormin، التيرازوسين terazosin والدوكسازوسين Doxazosin هي مُحصرات لمستقبلة ألفا الأدرينية، مع انتقائية للنميط subtype α_1. تسبب جميعها زيادة هامة (مقارنة مع النُفْل placebo) في التدابير الموضوعية objective مثل معدل جريان البول الأعظمي، وتُحرز الأدوية أيضاً تُحسناً نصف موضوعي للأعراض semiobjective symptoms. قد تسبب عند الرجال ذوي ضغط الدم السوي، انخفاضاً مهملاً في ضغط الدم؛ يمكن أن نحسب انخفاض ضغط الدم مكافأة إضافية (تُقدم معالجة متزامنة حيث تضبط وفقاً لذلك). قد تسبب هذه الأدوية الدوخة والوهن ولو غابت التبدلات الواسمة في الضغط الدموي، قد يكون زكام الأنف nasal stuffiness مشكلة- خصوصاً عند المرضى الذين يطبقون ناهضات ألفا (مثل سُودُوإيفيدْرين pseudoephedrine) من أجل التهاب الأنف. تُجتنب هذه الأحداث الضائرة باستعمال *التامسولوزين tamsulosin*. هو ناهض انتقائي لصنف المستقبلة ألفا 1c (α_{1c}) الأدرينية، ولذا لا يحصر مستقبلة α_1 الوعائية المسؤولة عن التأثيرات غير المرغوبة الأخرى لمحصرات ألفا الأخرى. تؤخذ جرعة 400 مكرو غرام كل يوم.

الفيناستيريد Finastride. دواء بديل لمعالجة أعراض البروستاتة وهو مثبط لمختزلة 5- ألفا النمط II (type II 5α-reductase)، يثبط تحول التستوستيرون إلى مُستَقْلَبه الفعّال، الديهيدروتيستوستيرون. لا يؤثر الفيناستيريد على التستوستيرون المصلي، أو على معظم الاستجابات غير البروستاتية للتستوستيرون. ينقص حجم البروستاتة بحوالي 20% ويزيد معدلات جريان البول بدرجة شبيهة. تترجم هذه التبدلات إلى منافع سريرية معتدلة فقط. يمتلك الفيناستيريد عمراً نصفياً يعادل 6 ساعات، ويؤخذ قرص واحد فموياً 5 ميلي غرام يومياً. يبدو تحسن جريان البول بعد 6 أشهر (عندما ينكمش حجم البروستاتة) وقد يصاب حوالي 5 - 10% من المرضى بفقدان الشبق libido. ينقص التركيز المصلي للمستضد النوعي للبروستاتة PSA إلى النصف تقريباً. بينما يعكس ذلك تناقصاً حقيقياً في اختطار سرطان البروستاتة، فإن المرضى الذين يأخذون فيناستيريد أكثر مأمونيّةً بالنظر إلى أن القيم الشاذة للمستضد في النصف العلوي من المجال المعتاد. استعملت الجرعات المنخفضة من الفيناستيريد بنجاح لإيقاف تطور الصلع baldness[5]. تستعمل مضادات الأندروجينات الأخرى مثل ناهضات gonadorelin في معالجة سرطان البروستاتة، لكن يحتاج لإعطائها حقناً مما يجعلها أقل ملاءمة في فرط تنسج البروستاتة الحميدة.

خلل الانتعاظ الوظيفي ERECTILE DYSFUNCTION

يصيب خلل الانتعاظ الوظيفي (ED)، أكثر من 100 مليون رجل في أرجاء العالم، وهو عدم القدرة على تحصيل الانتعاظ القضيبي بدرجة كافية أو المحافظة عليه بحيث يسمح بالاتصال الجنسي المقبول، وينتشر عند حوالي 39% من هؤلاء الرجال فوق عمر 40 عاماً[6]. تتضمن أسبابه العديدة المرض القلبي الوعائي، السكري والاضطرابات الصماوية الأخرى، معاقرة الكحول والمواد الأخرى، والعوامل النفسية (14%). ولمّا كانت البينة غير جازمة، فيعتقد بأن المعالجة الدوائية تستبطن 25 % من الحالات، ولا سيما مضادات الاكتئاب (مُثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية *SSRI* والثلاثية *الحلقات*)، *الفينوثيازينات، أسيتات السيبروتيرون، الفيبرات، الليفودوبا، محصرات مستقبلة H_2 الهيستامينية*، الفنيتوين، والكربامازيبين، الألوبورنيول، الإندوميتاسين، وربّما *محصرات المستقبلة بيتا الأدرينية والمُدِرّات البولية الثيازيدية*.

يُطلق التهيج الجنسي sexual arousal النواقل العصبية من الخلايا البطانية للقضيب التي تسبب ارتخاء العضلات الملساء

---

5 استعملت على نحو متناقض، لمعالجة زَبَب؛ كَثْرَةُ الشَّعْرِ hirsutism عند النساء - Tartagni M et al 2000 Fertility and Sterility 73: 718 - 723.

6 Feldman H A et al 1994 Journal of Urology 151: 54 - 61.

الشريانية وترابيق Trabeculae النسيج الناعظ، فتزيد كثيراً من جريان الدم إليه وتسهل الامتلاء السريع لشبه الجيوب sinusoids وتمدد الجسم الكهفي. تصبح الضفيرة الوريدية التـي تنـزح من القضيب مضغوطة بين شبه الجيوب المُتحفلة engorged والمحيط والغلالة البيضاء الثابتة firm tunica albuginea، التـي غالباً ما تسبب توقفاً إجمالياً في التدفق الوريدي. يصبح القضيب منتصباً، عندما يكون الضغط داخل الكهفي 100 ملي متر زئبقي. يشكل أكسيد النتريك nitric oxide، الناقل العصبـي الرئيسي، الذي يفعل على نحو رئيسي بزيادة أحادي فُسفات الغوانُوزين الحلقي (cGMP) فيرخي العضلات الملساء الوعائية. يكون نظير *الإنزيم فُسْفُودَايسْتراز النمط* 5 (PDE 5) فعالاً وانتقائياً في العضلات الملساء للقضيب وينهي فعل cGMP بتحويله إلى الشكل غير الحلقي GMP.

السيلدينافيل sildenafil (فياغرا Viagra) يعدُ مثبطاً عالي الانتقائية للفُسْفُودَايسْتراز النمط 5 (PDE 5) (أكثر بسبعين مرة من نظائر الإنزيمات 4, 3, 2, 1 للفُسْفُودَايسْتراز)، إذ يطيل فعل أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي cGMP، ولذا يحدث توسعاً وعائياً وانتصاباً استجابة للتنبيه الجنسي الطبيعي. كان ظهوره كعامل من أجل الانتعاظ الوظيفي مثالاً على السَرَنْديبية (موهبةُ الاكْتشافِ بالصُدْفَة) serendipity خلال التطوير الدوائي. لقد طُوِّر السيلدينافيل أصلاً لاستطباب آخر ولكن عندما انتهت التجارب السريرية رفض المتطوعون إعادة الفائض من الأقراص لأنهم اكتشفوا بأن الدواء منحهم منافع غير متوقعة على حياتهم الجنسية. تبع ذلك تطويره للاستعمال من أجل خلل الانتعاظ الوظيفي.

يمتص السيلدينافيل بدرجة جيدة من طريق الفم، يصل لذروته في الدم بعد 30 – 120 دقيقة وعمره النصفي 4 ساعات. يجب أن يؤخذ الدواء قبل الاتصال بساعة واحدة بجُرْعَة بَدْئيَّة initial dose 50 ميلي غرام (25 ميلي غرام عند المسنين)؛ وقد تؤخذ بعد ذلك جرعة 25 – 100 ميلي غرام بحسب الاستجابة، وتكون الجرعة القصوى 100 ميلي غرام خلال 24 ساعة. قد يؤخر الطعام بدء التأثير ويعدل التأثير.

يعدُ السيلدينافيل فعَالاً عند 80% من المصابين بخلل الانتعاظ الوظيفي.

إنَّ *التأثيرات الضائرة* قصيرة العمر، ذات علاقة بالجرعة، وتتضمن الصداع، البيغ، الاحتقان الأنفي وعسرة الهضم. تثبط الجرعات العالية الـ PDE 6 التـي يحتاج لها من أجل التبيغ الضوئي phototransduction في الشبكية، وقد ذكر بعض المرضى الاضطراب العابر في رؤية الألوان. (يبدو أن المثبطات الأكثر تطوراً لمادة PDE5، cialis، Vardenafil، أقل إمكانية في التسبب بإزعاج الرؤية)، وقد ذكرت التقارير بقاء الإنعاظ[7] (القُسَاح priapism).

يمنع استعمال السيلدينافيل عند المرضى الذين يتناولون *النترات العضوية*، إذ يحصر استقلابها وينتج عنها نقص ضغط الدم وخيم وحاد. يجب ألا يستعمل من قبل المصابين حديثاً بالسكتة أو احتشاء عضل القلب، أو الذين يكون ضغط الدم عندهم أقل من 50/90 ميلي متر زئبقي. يعدُ السيلدينافيل ركيزة substrate لنظير الإنزيم P450 – CYP3A 4 (ولمدى أقل ركيزة لمادة CYP2C9) التـي تعطي نطاقاً للتآثر مع مثبطات هذه الجملة أو محرضاتها. تنتج المثبطات الاستقلابية مثل الأريثروميسين، الساكوينافير saquinavir، الريتونافير ritonavir (مثبطات البروتياز المستعملة في الإيدز)، والسيميتيدين، ارتفاعاً كبيراً في التركيز البلازمي للسيلدينافيل.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندينات E1، له قدرة موسعة للأوعية (راجع الفصل 15)، وهو فعَال في خلل الانتعاظ الوظيفي النفسي المنشأ والناتج الاعْتِلاَلِي العَصَبِي. يزيد الألبروستاديل في التدفق الشريانـي وينقص التدفق الوريدي بتقلص العضلات الملساء الجسمية corporal التـي تسد النـزح من الأوردة. يكون مقَر الحقن على طول المنظر الظهرانـي الجانبـي للثلث الدانـي من القضيب، مع تبديل المقَرات والجوانب لأجل كل حقنة. ترتبط مدة الانتعاظ ودرجته بالجرعة. تقدم المضمومة package المدخلة من المُصنِّع manufacturer بعض المساعدة

---

[7] في علم الأساطير اليونانـي، كان بريابوس Priapus إله الخصوبة وراعي البحارة والرعاة.

المرسومة للمريض. تصل الجرعة بالمعايرة إلى حوالي (5 – 20 مكرو غرام) على نحو أولي في العيادة الجراحية للطبيب، تكون الغاية منها استمرار الإنعاظ ليس أكثر من ساعة واحدة. يمكن إدخالها أيضاً عبر الإحليل (0.125 – 1 ميلي غرام). يشكل الانعاظ المؤلم التأثير الضائر الأكثر شيوعاً.

بابافيرين papaverine، هو قلوانـــي (مستخلص أصلاً من الأفيون ولكنه خال من الخصائص المخدرة)، مثبط غير نوعي للفُسْفُودَايسْتراز. هو فعّال (حتـــى 80%) من أجل خلل الانتعاظ الوظيفي النفسي والعصبـــي المنشأ إذ يُجرى الحقن الذاتـــي في الجسم الكهفي للقضيب قبل مدة قصيرة من الاتصال (قد تزداد النجاعة بإعطاء مُحصر لمستقبلة ألفا الأدرينية، الفينتولامين مثلاً)[8]. (papaveretum) تنجم أفعاله على نحو رئيسي من محتواه من المورفين، الذي يتم إمداده أحياناً عن طريق الخطأ، للشخص المندهش، أو المصاب بالضائقة والخطر). يجب أن يكون الأطباء الذين يصفون البابافيرين لهذه الغاية جاهزين لمعالجة الحالة الأحيانية من القُسَاح priapism (والذي يعرف بأنه إنعاظ يدوم لأكثر من 4 ساعات) بوساطة شفط الجسم الكهفي وحقن ناهض لمستقبلة ألفا الأدرينية مثل الميترامينول metaraminol.

أبومورفين Apomorphine، مناهض للدوبامين، يعطى تحت الجلد حقناً. يمكن أن يحدث غثياناً.

الملخص

- لا تتناسب أفعال الأدوية على الكلية بدرجة هامة مع الانتشار المنخفض للاضطرابات الكلوية.
- الكلية هي المقَر الرئيسي لفقدان، أو إمكانية فقدان جميع مواد الجسم. من بين وظائفها الدوائية أنها تساعد على نقص فقدان المواد المرغوبة وزيادة فقدان المواد غير المرغوبة.
- تتعرض الكلية أيضاً لازدياد اختطار السمية من المواد الغريبة بسبب التراكيز العالية التـــي يمكن تحصيلها في اللب الكلوي.
- تعدُ المُدرّات البولية من بين الأدوية المستعملة الأكثر شيوعاً، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم الذي ترك جمهرة المسنين بدون آليات مفقدة للملح لكي تلبي الفعالية.
- تُعد مُدرّات البول العروية، الفاعلة على الطرف الصاعد للعروة، أكثر فعالية، وتستعمل بصفة رئيسية لمعالجة حالات الوذمة. يفقد البوتاسيوم إضافة للصوديوم.
- تمتلك الثيازيدات، الفاعلة على القطعة القشرية من النبيب، نجاعة مُدرّة للصوديوم أخفض، لكن نجاعتها أكبر قليلاً كخافضة لضغط الدم من مُدرّات البول العروية. قلّما يكون فقدان البوتاسيوم مشكلة هامة بالثيازيدات، وكذلك تنقص الثيازيدات من فقدان الكالسيوم.
- قد يحدث احتباس البوتاسيوم وحتـــى فرط بوتاسيوم الدم بالمُدرّات المُوفِرة للبوتاسيوم، التـــي تحصر نقل الصوديوم في الجزء الأخير من النبيب القاصي، إما مباشرة (مثل أميلوريد) أو بإحصار مُستَقبِلاَت الألدوستيرون (سبيرونولاكتون).
- تمتلك الأدوية قدرة قليلة على تبديل وظيفة الترشيح الكلوية، حيث تنقص بفقد الكُلْيُون.
- تعدُ ضخامة البروستاتة المرض الرئيسي في السبيل البولي السفلي إذ تستعمل الأدوية لتأخير، أو لاجتناب، الجراحة. تُفَرِّجُ أعراض ضخامة البروستاتة الحميدة جزئياً إما بإحصار مستقبلة ألفا 1- ($\alpha 1$) الأدرينية أو بتثبيط تخليق الديهيدروتستوستيرون في البروستاتة.
- تُعد الأدوية فعّالة في تفريج خلل الانتعاظ الوظيفي ولا سيّما السيلدينافيل وهو المثبط العالي النوعية للفُسْفُودَايسْتراز.

[8] Brindley GS 1986 Pilot experiments on the actions of drugs injected into the corpus cavernosum penis. British Journal of Pharmacology 87:495- an account on self-experimental with 17 drugs.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

Bihl G, Meyers A 2001 Recurrent renal stone disease — advances in pathogenesis and clinical management. Lancet 358: 651–656

Brater D C 1998 Diuretic therapy. New England Journal of Medicine 339: 387–395

Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR 2000 Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative review. British Medical Journal 321: 267–272

Hackett P H, Roach R C 2001 High-altitude sickness. New England Journal of Medicine 345: 107–114

Kirby R 1999 Benign prostatic hyperplasia. British Medical Journal 318: 343–344

Klahr S, Miller S B 1998 Acute oliguria. New England Journal of Medicine 338: 671–675

Lepon H, Williford W O, Barry M J et al 1996 The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. New England Journal of Medicine 335: 533–539

Levin E R, Gardiner D G 1998 Natriuretic peptides. New England Journal of Medicine 339: 321–328

Pak C Y C 1998 Kidney stones. Lancet 351: 1797–1801
Ralph D, McNicholas T 2000 UK management guidelines for erectile dysfunction. British Medical Journal 321: 499–503
Lue T F 2000 Erectile dysfunction. New England Journal of Medicine 342: 1802–1813
Morgentaler A 1999 Male impotence. Lancet 354: 1713–1718
Orth S R, Ritz E 1998 The nephrotic syndrome. New England Journal of Medicine 338: 1202–1211

27

الجِهازُ التَّنَفُّسِيّ Respiratory system

الملخص

- السُعال: طَرْز الفعل واستعمال مُضادات السُعال
- المنبهات التنفسية: مكانها في المعالجة
- الفاعل بالسطح الرئوي Surfactant
- المعالجة بالأكسيجين: استعمالاتها وأخطارها
- الهيستامين، ومضادات الهيستامين والأرجيات
- الربو القصبي: أنماطه، طَرْز الوقاية منه، العوامل المستعملة في المعالجة واستعمالاتها في الدرجات مختلفة الوخامة للربو
- العَدَاوَى infections (راجع الفصل 13)

السُعال Cough

ثمة نوعان Sorts من السعال: المفيد وعديم الفائدة. يكون السعال مفيداً عندما يطرد على نحو فعّال المفرزات والمواد الغريبة (الأجنبية) من السبيل التنفسي، بمعنى آخر عندما يكون السعال *طاردًا للبلغم Productive*؛ يكون السعال عديم الفائدة (عاطلاً) عندما يكون غير غير طارد للبلغم ودائم. يجب أن يسمح للسعال المفيد ليحقق غايته ولا يكبت إلا عندما يكون منهكاً Exhausting للمريض أو يكون خطيراً، كما في الجراحة العينية. يجب إيقاف السعال المستديم عديم الفائدة. يعدُ الربو، التهاب الأنف والجيوب، الجَزْر المريئي أو توليفة من الأخيرين معاً من الأسباب المستبطنة الشائعة للسعال المستديم. لقد مُيِّز التهاب القصبات اليوزيني Eosinophilic حديثاً كسبب هام محتمل؛ يستجيب جيداً للكورتيكوستيرويد استنشاقاً أو فموياً. يجب أن يكتنف الأسلوب الشامل الواضح للسعال المستديم الانتباه إلى العوامل المستبطنة.

إن التقييم السريري لتواتر وشدة السعال في المرض من خلال التسجيل بوساطة مِكروفون Microphone يسمح بتقييم موضوعي لمضادات السعال، على الرغم من التموجات التلقائية الكبيرة. لقد أظهر مثل هذا التسجيل أن تقارير السعال الخاصة بالمرضى لا يُعول عليها في تقديم مقارنة دوائية ذات مصدوقية Valid. تعد تأثيرات الدواء الغُفل في السعال ذات أهمية.

مقرات الفعل العلاجية
SITES OF ACTION FOR TREATMENT

مَقَرّات محيطية Peripheral sites

على الجانب *الوارد* afferent side من منعكس السعال: من خلال إنقاص مدخول المنبهات من الحلق، الحنجرة، الرغامى، يمتلك الغلاف الجوي الدافئ الرطب moist تأثيراً مطرياً[1] demulcent على البلعوم.

على الجانب الصادر efferent side من منعكس السعال: التدابير التي تُسهل نزع المفرزات (حالاّت المُخاط mucolytics، والنَّزْح الوَضْعِيّ Postural drainage) سوف تنقص كمية السعال المحتاج إليها، من خلال زيادة كفاءتها efficiency.

إن مضاد *السعال* الأفضل من بينها جميعاً هو نزع سبب السعال نفسه، أي معالجة الحالات المستبطنة مثل الربو، التستيل الأنفي الخلفي postnasal drip أو الجَزْرٌ المَعِدِيّ

---

[1] تعني المُطري demulcere باللاتيني التخفيف بلطف caress soothingly.

المَريئي. عند مرضى فرط ضغط الدم والفشل القلبـي، تُعد المعالجة بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE السبب الشائع للسعال الجاف.

الجهاز العصبـي المركزي Central nervous system

قد تفعل العوامل على:

- المسارات السيسائية medullary paths لمنعكس السعال (الأفيونيات Opioids)
- القشرة الدماغية
- المسارات تحت القشرية (الأفيونيات والمهدئات عموماً)

يكون السعال أيضاً تحت تضبيط إرادي Voluntary control ويمكن أن يكون قابلاً للتحريض بوساطة عوامل نفسانية المنشأ (مثل القلق بأن لا يسعل عندما يكون فعل السعال من المساوئ الاجتماعية، كما هو في أثناء الأجزاء الهادئة من الحفلة الموسيقية) وينقص بالغُفْل placebo. تُعد مثل هذه الاعتبارات ذات علاقة بالمُداواة العملية practical therapeutics.

كبت السعال COUGH SUPPRESSION

مضادات السعال التـي تفعل محيطياً Antitussives that act peripherally

يجب أن يتوقف المدخنون عن التدخين.

عندما ينشأ السعال من الحنجرة، يمكن أن تستعمل الشرابات Syrups، أقراص المص Lozenges التـي تسبب غلالة Coat لاصقة ومهدئة مخففة للبلعوم (المطريات)، مثل اللعوق البسيط Linctus (ولاسيّما الشراب ذو الأساس السكري). يكون الأطفال الصغار عرضة لابتلاع أقراص المصّ ولذا يفضل أن يستعمل لديهم الحلوى ذات العود stick.

تعدُّ اللعوقات مُستحضرات مطرية يمكن استعمالها وحدها وكسواغات Vehicles للعوامل المضادة للسعال النوعية الأخرى. لا تعدُّ البِنْيَة constitution الدقيقة لمضادات السعال حاسمة Critical كما كان معروفاً لطلاب الطب في عام 1896.

(يعرف العديد منكم ذلك بأن اللعوقات (البسيطة) المستعملة كانت أكثر ثخانة مما عليه الآن، وربما كانت اللعوقات الثخينة أكثر نجاعة. أما السبب الذي جعلها رقيقة فهو الآتـي. اكتشف بأن عدداً كبيراً من الأطفال أتـى إلى الجراحة يشتكي من السعال، وكانوا قد أُعطوا اللعوق، لكن بدلاً من استعمالها كدواء، أخذها الأطفال لامرأة مُسنَّة في سميثفيلد Smithfield، التـي أعطتهم بضع بنسات Penny، أخذت اللعوق وصنعت منها فطائر المربـى[2] Jam tarts.

عندما ينشأ السعال من أسفل الحنجرة فإن استنشاق ضُبُوب الماء water aerosol والبيئة الدافئة غالباً ما تحدث تفريجاً - كذلك استنشاق البخار بالنمط البدائي. غالباً ما يستعمل مركب صبغة[3] الجاوي Compound benzoin tincture ليعطي الاستنشاق رائحة علاجية (الاستنشاق العطري aromatic). قد تمتلك هذه المناورة manoeuvre تأثيراً أكثر من الغُفل بتعزيز إفراز المخاط المُخَفِّف الذي يعطي غلالة مُحصنة للأغشية المخاطية الملتهبة. البدائل هي استعمال المَنْتُول Menthol واليوكاليبتوس Eucalyptus.

يمكن تطبيق المخدرات الموضعية في المسالك الهوائية لإحصار مستقبلات السعال المخاطية (بتعديل مستقبلات الشد stretch receptors ونهايات الليف C) مباشرة. ينقص إرذاذ اللغنوكايين، على سبيل المثال، من السعال أثناء التنظير القصبـي بالليف البصري Fibreoptic ويكون فعَّالاً أيضاً في السعال المعند الذي قد يرافق سرطانة القصبات.

مضادات السعال التـي تفعل مركزياً Antitussives that act centrally

تكون الوسائل الأكثر توافقاً هي كبت السعال بغض النظر عن سبب السعال عبر حصار مركز السعال السِّيسائيّ medullary cough centre نفسه. الأفيونيات، مثل *الميثادون Methadone والكوديين Codeine*، تعدُّ فعّالة جداً على الرغم من أن جزءاً من تأثيرها المضاد للسعال يمكن أن يعكس تأثيرها المهدئ على المراكز العصبية الأعلى؛ مع هذا فإن فاعلية مضاد السعال الأفيونـي Opiate تكون بوجه عام ذات ترابط

---

[2] Brunton L 1897 Lectures on the action of medicines .Macmillan, London

[3] بلسم fiar's.

ضعيف مع فاعليتها المسببة لإخماد التنفس. ثمة أهداف غير أفيونية أيضاً حيث أنَ *الديكستروميتورفان Dextrome-thorphan* (المصاوغ الأيمن d-Isomer لليفورفانول Levor-phanol المضاهئ للكودين) *والفولكودين Pholcodeine* يمتلكان تأثيراً مضاداً للسعال لا يمكن إحصاره بالنالوكسون Naloxone. ليس لهذه الأفيونيات أيضاً تأثيرات هامة مُسكنة أو مُخمدة تنفسية بالجرعات المطلوبة من أجل فعلها المضاد للسعال مؤكدة بذلك على عدم اكتناف المستقبلات الأفيونية.

عادة ما تُصاغ الأفيونيات على شكل *لعوقات Linctuses* لاستعمالها كمضادة للسعال. إنَ قرار استعمال أي من هذه العوامل يعتمد كثيراً على التهدئة والتسكين التـي قد تكون أفعالاً مفيدة للعوق. قد يُفضل لعوق الميثادون والديامورفين عند المصابين بسرطانة قصبات متقدمة. على نحو متباين، لا يمتلك الفولكودين Pholcodine فعلاً مهدئاً أو مسبباً للإدمان، يُضمَّنُ كثيراً في اللعوقات المتاحة دون وصفة Over-the counter.

تنقص *التهدئة* عموماً من حساسية منعكس السعال. إذ تستطيع مضادات الهيستامين المهدئة القديمة، مثل ثنائي فينيل هيدرامين Diphenylhydramine، أن تكبت السعال بأفعال لا تتعلق بمستقبله H_1 – الهيستامينية؛ غالباً ما تسبب الجرعات المطلوبة نعاساً شديداً لذلك يُعد التوليف مع الأدوية الأخرى مثل الفولوكودين Pholcodine والديكستروميتورفان شائعاً كعلاجات للسعال متاحة دون وصفة.

حالاّت المخاط وطاردات البلغم
MUCOLYTICS AND EXPECTORANTS

ينتج على نحو طبيعي 100 ميلي لتر من السوائل من السبيل التنفسي يومياً ويبلع معظمها. يتألف معظم المخاط التنفسي من الماء وتنجم خصاصته المخاطية عن البروتينات السكرية المُرتَبِطة المتصالبة cross-linked مع بعضها بروابط ثنائية السلفيد disulphide bonds. قد ينتج في الحالات المرضية الكثير من المخاط؛ إن نضح exudates بروتينات البلازما التـي ترتبط مع البروتينات السكرية وتشكل بلمرات Polymers كبيرة تجعل المخاط أكثر لزوجة. إن المصابين بأمراض صدرية مثل التليف الكيسي cystic fibrosis وتوسع القصبات لديهم صعوبة بتصفية صدورهم من البلغم اللزج Viscous sputum بالسعال لأن الأهداب القصبية تكون غير فعّالة. يمكن أن تنفع الأدوية التـي تميع Liquefy المخاط.

حالاّت المخاط Mucolytics

يمتلك *الكاربوسيستين Carbocisteine والميسيستين Mecysteine* مجموعات السلفهيدريل الحرة التـي تفتح روابط ثنائية السلفيد المخاطية وتنقص من لزوجته. تعطى فموياً أو استنشاقياً (أو بالتستيل Instillation) وقد تفيد على نحو رئيسي خصوصاً عندما يكون الإفراز اللزج مُشكلة (التليف الكيسي، العناية في فغر الرُغامى). قد تسبب حالات المخاط تهيجاً معدياً معوياً وتفاعلاً أرجياً.

يعدُ *استنشاق الماء* على شكل ضَبوب aerosol (تنفس فوق حوض ساخن)، رخيصاً ومقبولاً، ومعالجة طاردة للبلغم جيدة في توسع القصبات. إن تمييه المريض المصاب بالتجفاف ببساطة يمتلك تأثيراً نافعاً في خفض لزوجة البلغم.

ألفا دورناز Dornase alfa هو ديوكسي ريبونيوكلياز البشري المأشوب المُفسفر المرتبط بالغليكوزيل. يعطى يومياً استنشاقاً من محلول إرذاذي nebulised يحتوي 2500 وحدة (2.5 ميلي غرام). له قيمة معتدلة فقط عند المصابين بالتليف الكيسي الذين لديهم عيب جينـي genetic defect في نقل الكلوريد فيسبب بلغماً لزجاً بصفة خاصة. إنَ حصر المسالك الهوائية، بالإضافة إلى البلغم نفسه، يشكل فخاً trap للعوامل الممرضة ويؤدي انحلال العدلات الغازية invading neutrophils إلى مستويات كبيرة من DNA الحر واللزج جداً ضمن مسالك CF الهوائية.

اختيار الأدوية لمعالجة السعال
لابدّ من وجود فكرة صافية (Clear) حول المشكلة المستبطنة قبل البدء بأي معالجة. يكون الأسلوب approach في السعال الذي ينجم عن التستيل الأنفي الخلفي على سبيل المثال مختلفاً عن السعال الذي ينجم عن التهاب الجيوب المزمن أو عن السعال في التهاب القصبات المزمن.

- **الكبت البسيط للسعال عديم الفائدة Simple suppression of useless cough**

يمكن استعمال الكوديين، الفولكوديين، الديكستروميتروفان، الميثادون واللعوق Linctuses بجرعات كبيرة، غير متكررة. عند الأطفال، غالباً ما يكون السعال مفيداً وتكون التهدئة الليلية ذات فعالية وتريح أكثر من الكوديين. تعدُ مضادات الهيستامين المهدئة ملائمة (مثل بروميثازون Promethazine)، مع أن ثخانة البلغم قد تكون من المساوئ. في الشاهوق (السُعالُ الديكي whooping cough)، يمكن تجربة استعمال الكوديين والأتروبين والميثونترات methonitrate.

- **زيادة الإفراز القصبي قليلاً وتمييع البلغم To increase bronchial secretion slightly and to liquefy what is there**

قد يقدم ضبوب الماء مع المنثول والجاوي استنشاقاً أو بدونهما، أو المنثول واليوكاليبتوس ارتياحاً غير مؤذٍ.

ربما يفيد الكربوسيستين أحياناً أو أي حالّ آخر للمخاط فموياً.

تُعد المستحضرات التي تحتوي أي دواء يمتلك فعلاً مضاداً للمُسكارين غير مرغوبة لأنها تسبب ثخانة الإفراز القصبي. يجفف استنشاق الأكسيجين الإفرازات، يجعلها أكثر لزوجة؛ يجب أن يكون الأكسيجين فقاعياً bubbled عبر الماء وقد يحتاج المرضى الموضوعين على الأكسيجين اتخاذ تدابير لتمييع البلغم.

- **السعال الناشئ من ناحية البلعومي Cough originating in the pharyngeal region**

تُعد الحلويات اللاصقة Glutinous sweets أو أقراص المص (المطريات) التي تتضمن كابت للسعال أو التي لا تتضمنه عندما تستعمل على نحو ملائم، مفيدة.

طاردات البلغم Expectorants

يُقال أنها تشجع السعال طارد البلغم بزيادة حجم المفرزات القصبية؛ لكن البينة السريرية التي تدعم ذلك قليلة، ولذا فقد لا يكون لها قيمة أكثر من الغُفل. تتضمن هذه المجموعات المنصل squil، الغايفنيسين guaiphenesin، عرق الذهب Ipecacuanha، كريوزوت Creosotes والزيوت الطيارة Volatile oils.

خلطات (مزيج السعال) Cough mixture

يمتلئ كتيب الوصفات formularly بتواليف من مضادات السعال، طاردات البلغم، حالّات المخاط، موسعات القصبات والمهدئات. على الرغم من أن الاختيار لا يكون حاسماً critical، فلا بدّ من معرفة المكونات ingredients الفعّالة، لأن بعضها يحتوي مضاداً مُسكارينياً، مضاداً هيستامينياً أو الفينيبروبانولامين Phenypropanolamines (الذي قد يناهض خافضات ضغط الدم). إن استعمال الغليسيرول glycerol أو الشراب Syrup كمستحضر مُطرٍ للسعال، أو اللعوق البسيطة (حمض الليمون citric acid) قد يكون مبرراً. إن الأساس المنطقي للَعوقات المركبة (ديكسترميتروفان، سُودُوإيفيدْرِين، تريبروليدين Triprolidine) مشكوك فيه.

المُنَبّها ت التَّنَفُسيّة Respiratory stimulants

إن الأدوية المستعملة (المُنعشات *analeptics*) هي منبهات للجهاز العصبي المركزي وتكون جرعتها العلاجية قريبة من الجرعة التي تسبب الاختلاجات. لذا يجب أن تستعمل بحرص شديد.

دوكسابرام Doxapram يزيد من سرعة التنفس وعمقه بتنبيه مراكز التنفس السيسائية على نحو مباشر وانعكاسي من خلال الجسم السباتي carotid body. يعطى تسريباً وريدياً مستمراً 1.5 – 4 ميلي غرام/ دقيقة بحسب استجابة المريض. قد يمثل السعال وتشنج الحنجرة اللذان يتطوران بعد استعماله عودة الاستجابات المُحصنة الطبيعية. تتضمن التأثيرات الضائرة التململ، النفضان، الحكة، القيء، البيغ واضطراب النظم القلبي، وتسبب عند المريض كذلك الشعور بالمعاناة من الدفء العجاني Perincal؛ قد ترفع الجرعات العالية ضغط الدم.

الأمينوفيلين Aminophylline (مركب من الثيوفيلين والإيديتات EDTA) إضافة إلى أفعاله الأخرى هو منبه تنفسي (راجع ما سيأتي) وقد يعطي تسريباً وريدياً بطيئاً (500 ميلي غرام خلال ستِّ ساعات).

الاستعمالات USES

تمتلك المنبهات التنفسية دوراً منقوصاً في التدبير العلاجي لفشل التهوية الحاد، مع توافر الطرق الميكانيكية لمساعدة التنفس. تتضمن الأوضاع التي لا تزال تقابل بالمنبهات

التنفسية ما يلي:

- السَوْرات exacerbations الحادة لمرض الرئة المزمن مع فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم *Hypercapnia*، والنُعاس مع عدم المقدرة على السُعال، أو تحمل تراكيز منخفضة (24%) من الأُكسيجين المستنشق (يحتوي الهواء 21% O_2). يمكن أن يثير المنبه التنفسي المريض بما يكفي سامحاً بمعالجة فيزيائية فعَالة تستطيع، بتنبيه التنفس، تحسين التوافق بين التهوية- الإرواء. يمكن أن يُستعمل كتدبير قصير الأمد مع مساعدة التهوية بدون تنبيب الرغامى[4] (BIPAP)، وبذلك تُوفر زمناً للمعالجة الكيميائية لضبط العدوى واجتِناب تنبيب الرغامى الكامل والتهوية الميكانيكية.
- انقطاع النفس عند الخدَّج؛ قد ينفع الأمينوفيلين والكافيين في بعض الحالات.

اجتنب المنبهات التنفسية عند المصابين بالصرع (اختطار الاختلاجات). تتضمّن موانع الاستعمال النسبية الأخرى مرض القلب الإقفاري، الربو الحاد والوخيم ("الحالة الربوية")، فرط ضغط الدم الوخيم والتسمم الدرقي.

الأبخرة المهيجة، *المستنشقة*، تمتلك تأثيراً منعشاً عصبياً في الإغماء خصوصاً إذا كان نفسي المنشأ، كما في محلول الأمونيا العطري (Sal volatile). فهي دون شك تستذكر أحياناً خروج وهروب الأرواح إلى محطاتها المَخْصوصَةُ[5].

الفاعل بالسطح الرئوي

Pulmonary surfactant

تنتج جملة الفاعل بالسطح الداخلي المنشأ توتراً سطحياً منخفضاً ثابتاً في الأسناخ، فتقي من الوَهَط collapse. يحدث فشل إنتاج الفاعل بالسطح الطبيعي في متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)، التـي تحدث عند الوليد. تتوافر الآن شحوم فسفورية تخليقية من أجل التستيل داخل الرغامى لتفعل كعوامل فاعلة بالسطح ومنها: بالميتات كولفوسيرل colfoscril paltmitate، ألفابوراكتانت poractant alfa، بيراكتانت beractant. يجب تخزين هذه العوامل وهي باردة، وأن تتبع تعليمات المصنِّع بعناية لأنه منذ وصولها إلى حرارة الجسم فإن خصائصها الكيمياتية الفيزيولوجية تتبدل بسرعة. أما وظيفتها فهي تغطية سطوح الأسناخ والمحافظة على سالكيتها Patency، وإعطاؤها للولدان الخدج المصابين بمتلازمة الضائقة التنفسية، يعدُ جزءاً أساسياً لإنقاص مُعدل الوفيات والمضاعفات المديدة لهذه الحالة.

المعالجة بالأُكسيجين Oxygen therapy

يجب أن يُوصف الأُكسيجين في المعالجة بالحرص نفسه الذي يوصف فيه أي دواء؛ يجب أن تحدد الغاية جيداً ويجب أن تراقب تأثيراتها بموضوعية objectively.

أمّا الاستطباب المطلق للإمداد بالهواء الاستنشاقي فهو عدم كفاية الأكْسَجَة النسيجية inadequate tissue oxygenation. قد تكون العلامات السريرية غير دقيقة، لذا يجب أن تقاس غازات الدم الشرياني عند الشك. يمكن افتراض وجود نقص التأكسج النسيجي عندما ينخفض PaO_2 لأقل من kPa 6.7 (50 ميلي متر زئبق) عند مريض طبيعي سابقاً وهو الآن مصاب *بمرض حاد*، مثل احتشاء عضلُ القلب، الاضطراب الرئوي الحاد، فرط جرعة الدواء، الرضح العضلي الهيكلي أو رضح الرأس. يمكن عند المصاب بنقص تأكسج مزمن chronically hypoxic المحافظة على التأكسج النسيجي الكافي عندما يكون PaO_2 أقل من kPa 6.7 بالتلاؤم المعاوض الذي يتضمن ازدياد كتلة الكرية الحمراء وتبديل ميزات ترابط الهيموغلوبين مع الأُكسيجين. تستعمل المعالجة بالأُكسيجين كما يلي:

- المعالجة بالأُكسيجين *العالي* التركيز high concentration oxygen therapy تدخر للحالة التـي يكون فيها PaO_2

[4] ضغط إيجابـي في المسلك الهوائي ثنائي المستوى: يعطى الهواء (الغنـي بالأكسيجين 24% أو 28% عند الضرورة) عبر قناع وجهي مُناسب مُغلق، بضغط إيجابـي 14 – 18 سنتـي متر من الماء لدعم الشهيق، ثم بضغط 4 سنتـي متر من الماء خلال الزفير ليساعد على صيانة سالكية المسالك الهوائية الصغيرة في الأسناخ.

[5] Thomas Sydenham, 1624 – 89. He was referred to as the English Hippocrates due to his classic description of diseases.

منخفضاً ومترافقاً مع $PaCO_2$ طبيعي أو منخفض (*النمط I من الفشل التنفسي*)، كما في: الانصمام الرئوي، الالتهاب الرئوي، الوذمة الرئوية، احتشاء عضل القلب، وعند الفتيان المصابين بالربو الوخيم الحاد. قد تستعمل تراكيز أكسيجين تصل حتـــى 100% لفترات قصيرة، عندما يكون ثمة اختطار لتحريض نقص التهوية واحتباس CO_2 قليلاً.

- المعالجة بالأكسيجين *المنخفض* التركيز low concentration oxygen therapy تُدَخر من أجل الحالة المنخفضة من PaO_2 التـــي تتشارك مع ارتفاع $PaCO_2$ (*النمط II من الفشل*)، تشاهد على نحوٍ نمطي خلال سَوْرات الداء الرئوي المُسد المزمن COPD. يتنبه التنفس بارتفاع $PaCO_2$ ولكن هذا التحكم يكون كليلاً blunted عند المصابين بالفرط المزمن لثنائي أوكسيد الكربون في الدم الذين يكون لديهم السوق drive التنفسي آتياً من نقص التأكسج. إن ارتفاع PaO_2 عند هؤلاء المرضى بإعطائهم تراكيز مرتفعة من الأكسيجين ينـــزع منهم تنبيه التهوية، يبالغ في احتباس CO_2 وقد يسبب حُماض تنفسي مميت. إنّ الغرض من المعالجة عند مثل هؤلاء المرضى تقديم الأكسيجين الكافي فقط ليخفف نقص التأكسج دون أن يبالغ في فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم والحُماض التنفسي؛ يجب أن لا يزيد في الحالة الطبيعية تركيز الأكسيجين المستنشق عن 28% وأحياناً قد يكون 24% كافياً.
- المعالجة بالأكسيجين المنـــزلية المديدة/*المستمرة* (LTOT) Domiciliary oxygen therapy تعطى للمرضى المصابين بنقص تأكسج مستديم والمصابين بالقلب الرئوي الناجم عن الداء الرئوي المسد المزمن (راجع ما سيأتـــي). يقدم الأكسيجين للمرضى بوساطة جهاز تركيز الأكسيجين (Oxygen concentrator). تشير البينة من تجربة سريرية بأن أخذ الأكسيجين أكثر من 15 ساعة يومياً يحسِّن البقيا.

الهيستامين ومضادات الهيستامين والأرَجيّات
Histamines, antihistamines and allergies

الهيستامين هو أمين طبيعي الظهور أدهش fascinated اختصاصيي الفارماكولوجيا والأطباء. يوجد في معظم أنسجة الجسم بشكل مرتبط عاطل، ويوجد على نحو سائد ضمن نسيج الخلايا البَدينة، ويطلق الهيستامين الحر الفعّال فارماكولوجياً استجابة للتنبيه مثل الرضح الفيزيائي أو التفعيل بتوسط IgE. يمكن لعدة مواد كيميائية أيضاً أن تطلق الهيستامين. لا تمتلك أكثر هذه المواد قوة (الإنزيمات الحالة للبروتين وزُعاف الحية snake venoms) مكاناً في المداواة، لكن عدداً من الأدوية المفيدة، مثل دي - توبوكورارين d-tubocurarine والمورفين وحتـــى بعض مضادات الهيستامين، تسبب إطلاقاً للهيستامين. عادةً ما يكون التأثير *التأقانـــي* *anaphylactoid* (المعتمد على IgE مثلاً) خفيفاً سريرياً ويسبب نقصاً عابراً في ضغط الدم أو تفاعلات جلدية موضعية؛ لكن قد يحدث تشنج قصبـــي هام عند المصابين بالربو.

تستوحى الوظائف الفيزيولوجية للهيستامين من خلال توزعه في الجسم.

- في ظهائر epithelia الجسم (الأمعاء، السبيل التنفسي وفي الجلد) يُطلقُ استجابةً للغزو بمواد أجنبية.
- في الغدد (المعدة، الأمعاء، اللعابية، الدمعية)، يتواسط جزءاً من عمليّة الإفراز الطبيعية.
- في معظم الخلايا القريبة من الأوعية الدموية يقوم بدور في تنظيم دَوَرانُ الأوعيَةِ الدَّقيقَة.

يفعل الهيستامين كهرمون موضعي (*autocoid*) بطريقة شبيهة للسيروتونين أو البروستاغلاندينات، فهو مثلاً يفعل مباشرة ضمن الجوار Vicinity من مكان إطلاقه. في سياق الإفراز المعدي، على سبيل المثال، يسبب تنبيه المستقبلات الخلوية التـــي تحتوي الهيستامين إطلاقاً للهيستامين الذي يفعل بدوره على مستقبلات الخلايا الجدارية Parietal cells التـــي تُعزز عندئذ أيونات الهيدروجين (راجع الإفراز المعدي فصل 31).

الأفعال Actions. إن أفعال الهيستامين الهامة سريرياً هي على:

العضلات الملساء. يسبب الهيستامين عموماً تقلص

العضلات الملساء (ما عدا الشرينات arterioles، لكن تتضمن الشرايين الأكبر). يكون تنبيهه للرحم عند المرأة غير هام. قد تُحرِّض نوبة تشنج قصبـي سريعة عند الأشخاص الذين لديهم أرجية، ولاسيّما الربو.

الأوعية الدموية. تتوسع الشرينات، ونتيجة ذلك ينخفض ضغط الدم. يكون هذا الفعل، مقابل تقلص الشرايين الأكبر، ناجماً جزئياً عن إطلاق أكسيد النتريك NO من البطانة الوعائية للشرينات استجابة لتفعيل مُستَقبلة الهيستامين. تزداد أيضاً نفوذية الشعيرات capillary، ولاسيَّما الأوردة خلف الشعيرات، مسببة الوذمة. تتمثل هذه التأثيرات على الشرينات والشعيرات بمكونات *البيغ flush والانتبار wheal* من الاستجابة الثلاثية التـي وصفت من قبل توماس لويس[6] Thomas lewis. يشكل الجزء الثالث، *الوهيج flare*، هو توسع الشرينات الناجم عن منعكس مِحواري مطلقاً الببتيدات العصبية من نهايات الليف C-.

الجلد. يسبب الهيستامين المنطلق في الجلد حكة itch.

الإفراز المعدي. يزيد الهيستامين محتويات العصارات المعدية من الحمض والببسين. يمكن أن يستبق ذلك بالأفعال التـي سبق ذكرها، بالصدمة التأقانية، التـي قد تكون ناجمة في جزء كبير منها عن إطلاق الهيستامين، تتميز بوهط دورانـي وتَضَيُّقٌ قَصَبِيّ. يعدُّ الأدرينالين الدِرْياق antidote السريع الفعّالية (إيبينفرين) (راجع ما سيأتـي)، وقد تعطى مضادات H_1 الهيستامينية أيضاً.

الاستقلاب. يتشكل الهيستامين من الحمض الأمينـي الهستيدين Histidine ويتعطل معظمه بنـزع الأمين deamination والمثيلة methylation. على نحو شائع كما في الهرمونات الموضعية الأخرى، تُعد هذه العملية سريعة جداً.

مُناهِضَات مُستَقْبِلَة H_1 وH_2 الهيستامينية

HISTAMINE – H_1 AND H_2 – RECEPTOR ANTAGONISTS

يمكن أن تُعاكس تأثيرات الهيستامين بثلاث طرق:

- باستعمال دواء ذي تأثيرات معاكسة، فمثلاً يضيق الهيستامين القصبات ويسبب توسع الأوعية ويزيد نفوذية الشعيرات. ينتج الأدرينالين (أيبينفرين) بتفعيله للمستقبلات ألفا (α) وبيتا-2 (β_2) الأدرينية تأثيرات معاكسة – تعزى referred إلى *المناهضة الفيزيولوجية physiological antagonism*.
- *بإحصار* ربط الهيستامين إلى مقَر فعله (المُستَقْبِلاَت)، يستعمل مثلاً المناهضات التنافسية للمستقبلة H_1 وH_2.
- *بالوقاية من إطلاق* الهيستامين من خلايا التخزين؛ تستطيع القشرانيات السكرية وكروموغليكات الصوديوم كبت إطلاق IgE المحرض من الخلايا البدنية. تمتلك ناهضات بيتا 2- (β_2^-) تأثيراً مشابهاً.

لقد أدخلت في البداية الأدوية التـي تحصر تنافسياً مستقبلات H_1 الهيستامينية وسميت تقليدياً"مضادات الهيستامين *antihistamines*" إنها تثبِّط على نحو فعّال مكونات الاستجابة الثلاثية وتقي جزئياً من تأثير الهيستامين المنقص لضغط الدم، لكن لا تؤثر على الإفراز المعدي المُحرَّض بالهيستامين. لقد كانت الطريقة المعيارية لاختبار قدرة المريض على إفراز الحمض المعدي هي حقن الهيستامين بعد إعطائه جرعة كبيرة بدئية من مضاد الهيستامين الاعتيادي (مستقبلة H_1) لتحصر التأثيرات الأخرى (غير المرغوبة) للحقن. لقد أدى البحث عن أدوية تستطيع إحصار الإفراز المعدي المحرض بالهيستامين (راجع الفصل 31) إلى اكتشاف مستقبلة H_2^-. واستنسخت cloned الآن مستقبلة ثالثة (مستقبلة H_3^-) لكن أهميتها السريرية غير محددة. في الخلاصة:

- مستقبلة H_1^-: تتواسط الوذمة والتأثيرات الوعائية للهيستامين (راجع ما سبق).
- مستقبلة H_2^-: تتواسط التأثير على الإفراز المعدي.

لذا تصنف *مناهضات الهيستامين* كالآتـي:

- مناهضات مستقبلة H_1^- الهيستامينية (راجع الوصف التالي).
- مناهضات مستقبلة H_2^- الهيستامينية: Ranitidine, Nizatidine, Famotidine, Cimetidine (راجع الفصل 31).

[6] Lewis T et al 1924 Heart 11:209.

مناهضات مستقبلة H_1^- الهيستامينية
HISTAMINE H_1^- RECEPTOR ANTAGONISTS

إن مصطلح مضاد الهيستامين غير مقبول لأن مناهضات الجيل الأول القديمة (راجع ما سيأتـي) تُظهر غالباً فعالية حصر ضد المستقبلات المُسكارينية، وضد السيروتونين والمستقبلات ألفا الأدرينية. تعدُ هذه الملامح من المساوئ عندما تستعمل مضادات H_1^- الهيستامينية لمناهضة تأثيرات الهيستامين النوعية، من أجل الأرجية مثلاً. لذا فإن ظهور مناهضات H_1^- الجيل الثانـي التـي كانت أكثر انتقائية لمستقبلات H_1^- وخالية من التأثيرات المضادة للمُسكارين والتأثيرات المهدئة (راجع ما سيأتـي) يعدُ تقدماً هاماً. يمكن مناقشتها مع بعضها.

الأفعال Actions. تُعاكس مضادات المستقبلة H_1^- الهيستامينية، بدرجات مختلفة، التأثيرات المُحررة للهيستامين. تثبط بقوة جميع مكونات الاستجابة الثلاثية (تأثير المستقبلة H_1^- النقية)، لكنها تحصر جزئياً التأثير الخافض لضغط الدم للجرعة العالية من الهيستامين (تأثير مختلط للمستقبلة H_2, H_1). ولقد أهمل استعمالها في الربو، إذ إنّ الوسائط غير الهيستامينية، مثل السيستينيل ليكوترويينات cysteinyl-leukotrienes، هي من المضيقات constrictors السائدة. تعدُ مضادات H_1^- الهيستامينية مثبطات قابلة للتغلب surmountable تنافس فعل الهيستامين. إنّ مضادات H_1 الهيستامينية أكثر فعالية إذا استعملت قبل تحرر الهيستامين. يمكن تحصيل معاكسة تأثيرات الهيستامين بعد إطلاقه بسهولة أكبر بمناهضته فيزيولوجياً بالأدرينالين (أبينيفرين)، الذي يستعمل كخط علاجي أولي في التفاعلات الأرجية المُهددة للحياة.

يُسبب الجيل الأول القديم من مضادات H_1 الهيستامينية النُعاس drowsiness ويجب تحذير المرضى من ذلك، كما في قيادة السيارة وتشغيل الماكينات، والتأثيرات المُضافة مع الكحول. على نحو تناقضي، يسيء لتنبيه الجهاز العصبـي المركزي في صرع الغيبوبة (الصرع الصغير) بالجرعات العلاجية، ويتبع فرط جرعة مضادات الهيستامين حدوث النوبات الصرعية. يَنفُذ الجيل الثانـي الجديد من مضادات H_1^- الهيستامين على نحو قليل عبر الحاجز الدموي الدماغي ويكون خالياً تقريباً من هذه التأثيرات. تعدُ أحياناً التأثيرات المضادة للمُسكارين للجيل الأول من مضادات H_1^- الهيستامينية من الميزات العلاجية في الباركنسونية وداء الحركة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تؤخذ مضادات H_1^- فموياً وتمتص بسهولة. ويستقلب معظمها في الكبد. قد يكون إفراغها في لبن الثدي كافياً ليسبب التهدئة عند الرُضع. عادة ما تعطى عن طريق الفم ويمكن أن تعطى عضلياً ووريدياً.

الاستعمالات Uses. تستعمل مضادات H_1 الهيستامينية للتفريج الأعراضي للأرجية كما في حمى الكلأ والشرى (راجع ما سيأتـي). تمتلك مضادات H_1^- الهيستامينية نجاعة علاجية متشابهة كثيراً.

مُضادّات مُستَقبِلَة H_1^- الهِستامينية الفردية
INDIVIDUAL H_1 - RECEPTOR ANTHISTAMINES

الجيل الثاني غير المهدئ
Nonsedative second-generation

إنّ هذه الأدوية الجديدة ذات انتقائية نسبيَّة لأجل مستقبلات H_1^- الهيستامينية، تدخل الدماغ بسهولة أقل من مضادات الهيستامين المبكرة earlier (الأسبق) وتنقصها التأثيرات الجانبية المضادة للمُسكارين. تتجلى الفروق الرئيسية في مدة فعلها.

السيتريزين Cetirzine (عمره النصفي 7 ساعات)، *اللوراتادين Loratadine* (عمره النصفي 15 ساعة) *والتيرفينادين terfenadine* (عمره النصفي 20 ساعة) تُعد فعَالة عند أخذها مرة واحدة يومياً وملائمة للاستعمال العام. *اكريفاستين Acrivastine* (عمره النصفي 2 ساعة) ذو فعل قصير لذا يفضّل ادخاره للمعالجة المتقطعة intermittent therapy، فعلى سبيل المثال عندما تحدث أعراض احتراقية عند مريض يستعمل معالجة الموضعية في حمى الكلأ. تتضمن مضادات الهيستامين الأخرى غير المهدئة ما يلي: levoce-tirazine, fexofenadine, desloratadine، وmizolastine.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يستطيع التيرفينادين

terfenadine أن يطيل فاصلة QTc على سطح مخطط كهربية القلب ECG. ربما يحدث هذا عندما تزداد الجرعة المُوصى بها أو عندما يعطى الدواء مع مواد تحصر الاستقلاب الكبدي. إذ تعتمد على الشكل المتماثل فقط isoform، أي 3A4 من السيتوكروم P450، تتضمن الأدوية المسيئة الأريثروميسين، الكيتوكونازول، وحتـــى عصير فاكهة الكريب grapefruit juice. يعدُ الفيكسوفينادين fexofenadine مستقلباً فعَّالاً للتيرفينادين ويبدو أنه مأمون من هذه الناحية.

عوامل الجيل الأول المهدئة

Sedative first – generation agents

الكلورفينيرامين Chlorphenaramine (عمره النصفي 20 ساعة) يُعد فعَّالاً عندما يكون الشرى سائداً، ويكون فعله المهدئ عندئذ مفيداً.

ثنائي فينيل هيدرامين diphenyhydramine (عمره النصفي 32 ساعة) يعدُ مهدئاً قوياً وله تأثيرات مضادة للمسكارين، يستعمل أيضاً في الباركنسونية وداء الحركة.

بروميثازين Promethazine (عمره النصفي 12 ساعة) يستعمل كمهدئ قوي وكمنوم عند البالغين والأطفال.

أليممازين Alimemazine، والأزاتادين Azatadine، والبرومفينيرامين Prompheniramine، والكليماستين Clema-stine، والسيبروهيبتادين Cyproheptadine، وثنائي فينيل البيرالين Diphenylpyraline، والدوكسيلامين Doxylamine، والهيدروكسيزين Hydroxyzine والتريبروليدين Triprolidine تُعد جميعها عوامل متشابهة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمّن فضلاً عن التهدئة: الدوار، التعب، النـــزق، الأرق، الرُعاش، والتأثيرات المضادة للمُسكارين، مثل جفاف الفم، تشوش الرؤية والانـــزعاج المعدي المعوي. وقد يحدث التهاب الجلد، فقد الكريات المحببة. ينجم عن التسمم الوخيم بفرط الجرعة السبات وأحياناً الاختلاجات.

التدبير العلاجي الدوائي لبعض حالات الأرجية

DRUG MANAGEMENT OF SOME ALLERGIC STATES

يطلق الهيستامين في بعض الحالات الأرجية، لكنه ليس الوحيد الذي يسبب الأعراض، إذ تكتنف العديد من الوسائط الكيميائية الأخرى أيضاً، مثل الليكوترينات Leukotrienes والبروستاغلاندينات. لذا فإنّ فائدة مضادات مُستَقْبِلَة H_1– الهيستامينية في الحالات الأرجية متغايرة، اعتماداً على المدى الذي يسببه الهيستامين من تظاهرات سريرية بدلاً من الوسائط الأخرى.

حمى الكلأ Hay fever. إذا كانت الأعراض مُحددة بالتهاب الأنف، تطبق موضعياً *القشرانيات السكرية glucocorticoid* (بيكلوميثازون، بيتاميثازون، بوديزونيد bud-esonide، فلونيسوليد flunisolide أو تريامسينولون)، *أوالايبراتروبيوم Ipratropium*، أوكروموغليكات *الصوديوم كبخاخ* أو نفخات insufflation غالباً ما تكون كل ما هو مطلوب. تستجيب الأعراض العينية وحدها لقطرات كروموغليكات الصوديوم Sodium cromoglicate. عندما تحدث الأعراض الأنفية والعينية، أو عندما توجد كذلك الحكة في الحنك والأذنين، فيوصى باستعمال مضادات H_1– الهيستامينية غير المهدئة مجموعياً. إنَ مضيقات الأوعية المحاكية للودي مثل *الإيفيدرين ephedrine*، فعّالة فوراً إذا طبِّقت موضعياً، لكن يحدث تورم ارتدادي rebound swelling في الغشاء المخاطي الأنفي عند إيقاف الدواء. قلما يبرر استعمال القشرانيات السكرية مثل *البريدنيزولون prenisolone* عند المصابين بدرجة وخيمة إذ تقدم تفريجاً لفترة قصيرة كما في الامتحانات[7] الأكاديمية.

إنقاص التحسس Hyposensitisation. إن الحقن تحت الجلد المتدرج مع زيادة الكميات من *العشب grass* وخلاصات *طلع الأشجار* tree pollen extracts يعدُ خياراً من أجل حمى الكلأ الأرجية الفصلية seasonal allergic الناجمة عن غبار الطلع (التـــي لا تستجيب للأدوية المضادة

[7] أعطي رجل مصاب بحمى الكلأ الوخيمة حقنة مُدخرية depot injection على الأقل من الكورتيكوستيرويد كل عام لمدة 11 عاماً وتطور لديه نخر انعدام الأوعية avascular necrosis في رأسي الفخذين، يعدُ التعرض للكورتيكوستيرويد مُضاعفة غير شائعة ولكنها وخيمة. Nasser S M S, Ewan P W 2001 British Medical Journal 322: 1589.

للأرجية)، وكذلك الخلاصات المستأرجة من *النحل bee والزنبور wasp* عند الأشخاص المعرضين لأرجية هذه السموم venoms (قد يكون التعرض مُهدداً للحياة). يجب إتاحة تسهيلات الإنعاش القلبـي الرئوي العاجل إذا كان هناك اختطار من التأق anaphylaxis.

الشرى Uriticaria، راجع الفصل 8

الصدمة التأقانية Anaphylactic shock، راجع الفصل 8

الربو القصبـي Bronchial asthma

يصيب الربو حوالي 10 - 15% من سكان المملكة المتحدة. وهذا الوقوع بازدياد.

بعض الفيزيولوجيا SOME PATHOPHYSIOLOGY

تصبح القصبات مُفرِطَة التَّفاعُلِيَّة hyperreactivity نتيجة استدامة العملية الالتهابية استجابة لعدد من المنبهات التـي تتضمن عوامل بيولوجية، مثل المستأرجات allergens، الفيروسات والمواد الكيميائية البيئية مثل الأوزون ozone وغلوتار الألدهيد glutaraldyde. تتحرر الوسائط mediators الالتهابية من الخلايا البَدينة، اليوزينية، العَدِلات، الوحيدات والبلاعم. يسبب إنجاز بعض الوسائط مثل الهيستامين وإطلاقها تفاعلاً قصبياً فورياً. تتشكل الوسائط الأخرى بعد تفعيل الخلايا وتسبب تضيقاً قصبياً أكثر استمراراً؛ تتضمن هذه الوسائط مُستَقلَبات metabolites حمض الأراكيدونيك arachidonic acid من السيكلوأكسيجناز، مثل البروستاغلاندين D_2 ومن الليبوأكسيجناز، مثل سُبل سستيتينيل ليكوتروبين C4, D4 (Cysteinyl – Leukotrienes C4, D4). إضافة للعامل المنشط للصفيحات (PAF) الذي يكون مميزاً بدرجة متزايدة كوسيط هام (راجع الفصل 15).

إن الأهمية النسبية للعديد من الوسائط غير محدد بدقة ولكنها تتآثر لتنتج وذمةً مخاطية، إفرازاً مخاطياً وضرراً في الظهارة المُهدبة. يسمح خرق الحائل الظهاري المُحصن بمداومة فُرطُ التَّفاعُلِيَّة hyperreactivity بالمواد المضيقة للقصبات أو بالمُنعَكَسات المِحْوارِيّة الموضعية عبر الألياف العصبية المُتَعَرِّضة (المَكْشوفة) exposed nerve fibres. تكون النتيجة الأزيز wheezing وعُسرُ التنفس breathlessness. تمنع التبدلات القصبية أيضاً إتاحة وصول الدواء المستنشق إلى المحيط، الذي يكون السبب في فشل التفريج التام.

يشبه الربو بعض الاضطرابات المزمنة الشائعة (فرط ضغط الدم، السكري))، فهو اضطراب جينائي polygenic ذو مواضع ارتباط جينية مسبقة إما مع الغلوبولين المناعي E (IgE) المتزايد الإنتاج أو مع القصبات مُفرِطَة التَّفاعُلِيَّة في بعض العائلات التـي بينت التقارير ازدياد في وقوع الربو لديها.

يحدث في النوبة المبكرة فرط تهوية بحيث يصان PaO_2 وينخفض $PaCO_2$ ولكن مع ازدياد انسداد المسالك الهوائية ينحدر PaO_2 ويرتفع $PaCO_2$، مشيراً إلى نوبة ربوية خطيرة.

أنماط الربو TYPES OF ASTHMA

الربو المترابط مع تفاعلات أرجية نوعية
Asthma associated with specific allergic reactions

يعدُ النمط الخارجِيُّ المَنْشَأ *extrinsic* شائعاً ويحدث عند المرضى الذين يطورون الأرجية allergy للمواد المستضدية المستنشقة. غالباً ما يكون المرضى *تأتبين atopic* ويظهرون استجابات إيجابية لاختبار الوخز الجلدي skin prick test تجاه المستضدات نفسها. يكون تفاعل فرط الحساسية في الرئتين (والجلد) من النمط العاجل (type I)، ويكتنف تفعيل الغلوبولين المناعي E- (IgE) بتوسط الخلايا البدنية. إن لاجتناب المستأرج علاقة خاصة مع التدبير العلاجي لهذا النمط من الربو.

الربو غير المترابط مع أرجية معروفة
Asthma not associated with known allergy

يتعرض بعض المرضى للأزيز وعُسرُ التنفس في غياب أي مستأرج أو تأتب atopy واضح. يعدُ هؤلاء المرضى مصابين *بالربو الداخلِيِّ المَنْشَأ intrinsic* وبسبب فقدان القدرة على تحديد المستأرج، فإن اجتناب المستأرج ليس له مكان في التدبير العلاجي.

الربو المحرَّض بالتمرين Exercise- induced asthma

يطور بعض المرضى الأزيز الذي يحدث بانتظام بعد بضع

دقائق من التمرين. تحدث استجابة شبيهة بعد استنشاق الهواء البارد إذ يبدو أن الآلية الشائعة هي تجفيف المسالك الهوائية airway drying. إن استنشاق ناهض مستقبلة β_2 الأدرينية، كروموغليكات الصوديوم أو أحد مناهضات مستقبلة الليكوترويينات الحديثة (راجع ما سيأتـي) على نحو مسبق لأي تحدٍ يقي من التضيق القصبـي.

الربو المترابط مع الداء الرئوي المُسد المزمن
Asthma associated with chronic obstructive pulmonary disease

يتعرض عدد من المصابين بانسداد المسالك الهوائية إلى تغيرات هامة في مقاومة المسالك الهوائية وتتفاوت منفعتهم من أدوية الربو الموسعة للقصبات. لابدّ من تمييز الوجود المشترك coexistence للربو مع الداء الرئوي المُسد المزمن عند بعض المرضى، وتقييم استجاباتهم للموسعات القصبية أو القشرانيات السكرية لفترة من الزمن (كاختبار منهجي لوظيفة التنفس قد لا يمكن أن يعول عليه للتكهن بالاستجابة السريرية في هذه الحالة).

أساليب المعالجة APPROCHES TO TREATMENT

من خلال مجمل المناقشات السابقة، تعد الأساليب التالية للمعالجة منطقية:

- الوقاية من التعرض للمستأرجات
- إنقاص الالتهاب القصبـي وفَرطُ التَّفاعُلِيَّة
- توسيع القصبات الضيقة.

يمكن إنجاز هذه الأغراض كما يلي:

الوقاية من التعرض للمستأرج (المستأرجات)
Prevention of exposure to allergene(s)

يلائم هذا الأسلوب المصابين بالربو الخارجي. يساعد استعراف العامل المستأرج بأخذ تاريخ المريض (حدوث الأزيز استجابة للتماس مع الأعشاب، الطلع، الحيوانات)، بالحقن الوخزي داخل أدمة الجلد للمستأرج الانتقائي selective allergen أو بإيضاح نوعية الغلوبولين المناعي E (IgE) في مصل المرضى (اختبار RAST). يمكن عملياً اجتناب المستأرج عندما يتعلق مع بعض الأوضاع النوعية، مثل المهنة occupation، لكنه غير عملي إذا كان منتشراً كما في سوس غبار المنـزل house-dust mite.

إنقاص الالتهاب القصبي وفَرطُ التَّفاعُلِيَّة
Reduction of bronchial inflammation and hyperreactivity

لما كان الالتهاب مستديماً persistent مركزياً لفَرطِ تَفاعُلِيَّة hyperreactivity القصبية، فإن استعمال الأدوية *المضادة للالتهاب* يعدُ منطقياً.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids (راجع الفصل 34) تحدث تناقصاً تدريجياً في فَرطُ التَّفاعُلِيَّة hyperreactivity القصبية. تعدُ ركناً أساسياً في معالجة الربو. لا تزال الآليات الدقيقة مختلف عليها ولكن ربما تتضمن: تثبيط تدفق الخلايا الالتهابية إلى الرئة بعد التعرض للمستأرج؛ تثبيط إطلاق الوسائط mediators من البلاعم واليوزينيات وإنقاص تسريب الأوعية الدقيقة microvascular leakage الذي تسببه الوسائط. تتضمَّن القشرانيات السكرية المستعملة في الربو *البريدنيزولون* (فموياً)، *والبيكلوميثازون*، *Fluticasone* و*budesonide* (استنشاقاً) (راجع الفصل 34).

كروموغليكات الصوديوم[8] Sodium cromoglicate (cromolyn, intal) تُضعف الاستجابة العاجلة تجاه المستأرج وكان يعتقد سابقاً بأنها تفعل بتثبيط إطلاق الوسائط mediators من الخلايا البدينة mast cells. توحي البينة الآن بأنها تثبط الاستجابة الأرجية المتأخرة وفَرطُ تَفاعُلِيَّة القصبات، وتشير إلى تأثيرات الكروموغليكات على الخلايا الالتهابية الأخرى وعلى المنعكسات المحوارية الموضعية local axon reflexes، تمتص الكروموغليكات بصعوبة من السبيل المعدي المعوي ولكن تمتص جيداً من الرئتين، وتعطى استنشاقاً (كمسحوق، ضبوب أو رَذّاذة nebulizer). تطرح بدون تبدل في البول والصفراء.

---

[8] أدخل الكروموغليكات في عام 1968 كتتويجٍ لعمل نفذَ من قِبل مدير شركة البحث المُصاب بالربو (REC ألتونـي Altounyan) على نفسه. نستطيع أن نُعجب بالدكتور ألتونـي دون أن نُحبذ هذا كطريقة مفضلة لتحري الكيانات الكيميائية الجديدة.

لما كانت الكروموغليكات لا تناهض التأثير المضيق القصبـي للوسائط، فإن الكروموغليكات غير فعّالة في إنهاء النوبة الموجودة، فهي مثلاً تقي من تضيق القصبات بدلاً من تحريض التوسع القصبـي. تستعمل مستحضرات خاصة من أجل *التهاب الأنف الأرجي والتهاب الملتحمة الأرجي*.

إنّ كروموغليكات الصوديوم فعّالة في الربو الخارجي (الأرجي) الذي يتضمّن الربو عند الأطفال، والربو المحرَّض بالتمرين، ولكن استعمالها قد انحط بسبب نجاعة ومأمونية الجرعة المنخفضة الانشاقية من القشرانـي السكري التـي أصبحت ظاهرة.

هي مركب غير سمي بوضوح. فيما عدا السعال وتشنج القصبات المحرض بالمسحوق فقلّما تسبب تفاعلات أرجية. وقد ينتج تطبيقها على العين إحساساً لاسعاً stinging موضعياً وقد يسبب الشكل الفموي الغثيان.

نيدوكروميل الصوديوم *Nedocromil* sodium (Tilade) يتشابه بشاكلة profile أفعاله مع الكروموغليكات ولكن ليس له علاقة بنيوية معها ويمكن أن يستعمل كضبوب مقاس metered aerosol بدلاً من الكروموغليكات.

أدوية أخرى Other drugs. الكيتوتيفين: **Ketotifen** هو مُحصر لُمستقبِلة -H_1 الهيستامينية يؤثّر كذلك كمضاد للربو ولكن منفعته لم تتوضح على نحو حاسم. يسبب النعاس على نحو شائع مثل باقي مضادات الهيستامين.

توسيع القصبات الضيقة

Dilatation of narrowed bronchi

يحدث ذلك بدرجة فعّالة بالُمناهَضَة الفيزيولوجية لتقلص العضلات القصبية، بتنبيه الآليات الأدرينية الموسعة للقصبات. تعدُ المناهضة الفارماكولوجية لمضيقات القصبات النوعية أقل فعالية لأن الوسائط الفردية ليست مسؤولة وحدها عن الجزء الكبير من التقبض القصبـي (أستيل كولين، أدنيوزين، ليكوترويين) أو لأن الوسيط لا يفرز حتـى خلال نوب الربو (الهيستامين).

ناهضات المستقبلة -β_2 الأدرينية β_2-adrenocaptor agonists. إنّ المستقبلات الأدرينية السائدة في القصبات هي من نمط β_2 ويسبب تنبيهها ارتخاء العضلات القصبية. كذلك يُثَبِّتُ تفعيل المُستقبلة β_2 الأدرينية الخلايا البدينة. تتضمن الناهضات agonists المستعملة كثيراً: *salbutamol*، *terbu-taline*، *fenotero*، *eformoteral* و *salmeteral*، وقد نوقشت في الفصل 22. إنّ السالميترول salmeterol أطولها فعلاً بسبب مراسي سلسلته الجانبية الأليفة للشحم lipophilic side chain anchors فإنَ مجاورة الدواء للمُستقبلة في الغشاء membrane adjacent، تبطئ نزعه النسيجي tissue washout.

تعدُ ناهضات المستقبلة الأدرينية الأقل انتقائية مثل الأدرينالين (أبينيفرين)، الإيفيدرين، الإيزوإيثالين isoethaline، الإيزوبرينالين isoprenaline والأورسي برينالين Orcipre-naline أقل مأمونية، ربّما تسبب على الأرجح اضطرابات نَظْم قلبية. يسهم نشاط المستقبلة ألفا في تضيق القصبات ولكن مُناهضات المُسْتَقْبِلَةّ ألفا الأدرِيْنِيَّة α-adrenoceptor antagonists لم تثبت فعاليتها في الممارسة.

الثيوفيلين Theophylline، ميثيل زانتين methyl-xanthine، يرخي العضلات القصبية، على الرغم من ذلك فإن طَرْز فعله الدقيق لا يزال قيد المناقشة. يبدو أن تثبيط الفُسْفُودَايسْتِراز (PDE) لاسيما النمط الرابع للشكل المماثل type 4 isoform هو التفسير الأرجح لتأثيراته الموسعة للقصبات وتأثيراته المضادة للالتهاب التـي ذكرتها التقارير حديثاً. ربّما يكون حصار مستقبلات الأدينوزين غير هام. تتضمّن أفعال الثيوفيلين الأخرى تأثيراته على الميقاتية chronotropic والتقلص العضلي inotropic في القلب وتأثيره المباشر على معدل إنتاج البول (إدرار البول).

عادة ما يكون امتصاص الثيوفيلين من السبيل المعدي المعوي سريعاً وتاماً. يستقلب حوالي 90% منه في الكبد وثمّة بينة على أن هذه العملية قابلة للإشباع saturable بالجرعات العلاجية. أما عمره النصفي (8 ساعات) فهو عرضة للاختلاف الكبير، إذ يطول عند المصابين بمرض قلبـي رئوي وخيم وعند المصابين بالتشمع. تتشارك السِمْنَة obesity والخداج prematurity مع نقص معدلات الإطراح، بينما يُعزز تدخين التبغ Tobacco تصفية الثيوفيلين من خلال تحريض

إنزيمات P450 الكبدية. بسبب هذه العوامل الحرائكية الدوائية والمنسب العلاجي المنخفض، فإن مراقبة التركيز البلازمي للثيوفيلين يكون ضرورياً لتوخي التأثير العلاجي الأمثل والإقلال من التفاعلات الضائرة؛ أمّا تركيزه الأمثل فهو 20 – 10 ميلي غرام/ لتر (55 – 110 ميلي مول/ لتر).

إن الثيوفيلين غير ذَوَّاب نسبياً ويُصاغ إما كملح مع الكولين (ثيوفيلينات الكولين) أو يُشكل معقداً مع EDTA (أمينوفيلين). يُذَوب الأمينوفيلين بما يكفي ليسمح باستعماله وريدياً في الحالة الربوية status asthmaticus. ثمّة العديد من الأشكال الفموية مستديمة الإطلاق للاستعمال في الربو المزمن. لكنها غير متكافئة بيولوجياً ويجب على المرضى عدم التنقل بين هذه الأشكال عندما يُثَبّتون على مستحضر معين. استعمل في الماضي أيضاً للمعالجة الإسعافية لفشل البطين الأيسر (راجع الفصل 24). يعانـــي بعض المرضى بجرعاته العلاجية العالية من الغثيان والإسهال، وعندما تكون تراكيزه البلازمية أعلى من المجال الموصى به فثمّة اختطار من اضطراب النظم القلبـــي والنوب الصرعية. تعدُ الأخيرة عرضة للحدوث بالحقن الوريدي السريع، الذي يعرض القلب والدماغ لتراكيز عالية قبل أن يتوزع بدرجة تامة. لذلك يجب أن يكون إعطاؤه الوريدي بطيئاً (جرعة التحميل loading dose 5 ميلي غرام/كيلو غرام على مدى 20 دقيقة يتبعها تسريب 0.9 ميلي غرام/كيلو غرام/ساعة وتُصحح وفقاً لنتائج تراكيز الثيوفيلين البلازمية). يجب اجتناب جرعة التحميل عند أي مريض يأخذ مسبقاً أي مستحضر زانتين Xanthine (استفسر دائماً حول ذلك قبل الحقن). يزيد التثبيط الإنزيمي بالأريثروميسين، السيبروفلوكساسين، الألوبورينول أو موانع الحمل الفموية من التركيز البلازمي للثيوفيلين بينما تُنقص المُحرضات الإنزيمية مثل الكربامازيبين، الفنيتوين والريفامبيسين التركيز البلازمي.

يفترض أن الجرعة المفرطة من الثيوفيلين ذات أهمية أكبر بظهور مستحضرات الإطلاق المستديم sustained-release التـــي تطيل التأثيرات السمية، مع التراكيز البلازمية الذروية التي تصل إليها خلال 12 – 24 ساعة بعد الابتلاع. قد يكون القيء وخيماً ولكن الأخطار الرئيسية هي اضطراب نظم القلب، نقص ضغط الدم، نقص بوتاسيوم الدم والنوب الصرعية. يجب إعطاء الفَحْمٌ المُنَشَّط activated charcoal كل 2 – 4 ساعات حتـــى يصبح التركيز البلازمي أقل من 20 ميلي غرام/ لتر. تعدُ إعاضة البوتاسيوم هامة للوقاية من اضطراب النظم. يستعمل الديازيبام لضبط الاختلاجات.

الموسعات القصبية المضادة للمُسكارين Antimus-carinic bronchodilators. إنّ إطلاق الأسيتيل كولين من نهايات العصب المبهمي vagal في المسالك الهوائية وكذلك تفعيل مستقبلات (M_3) المُسكارينية الموجودة في العضلات الملساء القصبية يسبب تضيقاً قصبياً. يسبب حِصار هذه المستقبلات بالأتروبين توسعاً قصبياً، على الرغم من أن مُضادُات المُسْكارين المفضلة في الممارسة السريرية هي *الإيبراتربيوم ipratropium أو الأوكسي تروبيوم oxitropuim*. لا تشبه هذه المركبات التخليقية الأتروبين، وهي جزئيات مشحونة دائماً، وتقي من الامتصاص الهام بعد الاستنشاق وبذلك تقلل من التأثيرات المُضادة للمُسكارين خارج الرئة. غالباً ما تستعمل عند المسنين المصابين بالداء الرئوي المُسد المزمن، تفيد في الربو الوخيم الحاد عند مشاركتها مع ناهضات المُستقْبلة β_2 الأدرينية. يبدو أن تضيق القصبات بتوسط مبهمي هام في الربو الحاد، ولكنه غير هام في معظم الحالات الربوية المزمنة.

مُناهضات مُسْتَقْبِلَة الليكوترين leukotriene receptor antagonists ومثالها *montelukast* و*zafirlukast*، تقي بأسلوب تنافسي من التأثيرات المضيقة للقصبات للسيستينيل لوكوترينات (C4 ,D4، وE4) cysteinyl-leukotrienes بحصار مُسْتَقْبِلَة cysLT1. تمتلك نجاعة شبيهة للجرعة المنخفضة للقِشْرانِيٌّ السُكَّرِيّ glucocorticoid. إن ندرة Paucity مقارناتها مع الأدوية المُوَطدة established medications جعلتها خطاً علاجياً ثانياً أو ثالثاً. ربّما تستبدل في الخطوة الثانية أو في المراحل المتأخرة للتدبير الحالي للدرجة الخامسة من الربو (راجع الشكل 1.27). لا توجد دراسات تبرر استعمالها كمعالجة مُوَفِرة للستيرويد (أو على الأقل، كمعالجة بالإِعاضَة). عندما تستعمل هذه الطريقة أحياناً عند

المرضى غير القادرين أو غير الراغبين باستعمال المنشقة ذات الجرعة المقاسة metered-dose inhalers، فإن المراقبة المتتابعة serial monitoring لمقياس التنفس spirometry تُعَد أساسية. يعطى montelukast مرة واحدة يومياً وzafirlukast مرتين باليوم. إن مناهضات المُستَقْبِلَة leukotriene جيدة التحمل عموماً على الرغم من ندرة التقارير التـــي قد ذكرت حدوث متلازمة شيرغ – ستراوس Churg-Strauss syndrome لدى استعمالها. ربّما يمثل هذا نـــزعاً لقناع unmasking المرض عندما تُسحب القشرانيات السكرية ويتبعها إضافة مناهض مُستَقْبِلَة الليكوترين. إن الملامح البديلة لهذا التطور هو الطفح الالتهابـــي الوعائي، كثرة اليوزينيات، سوء الأعراض التنفسية، المضاعفات القلبية واعْتِلاَلٌ عَصَبِيّ محيطي.

المعالجة الدوائية بالاستنشاق
DRUG THERAPY BY INHALATION

طُوِّر طريق الاستنشاق ليصبح ميزة بسبب التأثيرات غير المرغوبة للتعرض المجموعي للأدوية، ولاسيما القشرانيات السكرية، التـــي أُنقصت كثيراً. تُعد الميزات الحرائكية الدوائية لاستعمال طريق الاستنشاق مقابل طريق الفم ظاهرة من خلال مراعاة الإنقاص الممكن الجرعة: 100 مكروغرام سالبوتامول من الضبوب الإنشاقي على سبيل المثال، سوف يعطي توسعاً قصبياً شبيهاً لحوالي 2000 مكروغرام تعطى من طريق الفم.

قبل أن يصبح الدواء قابلاً للاستنشاق، يجب أن يكون قابلاً للتحول إلى شكل جسيمانـــي particulate وأما حجم الجسيم الأمثل الذي يصل ويترسب في القصبات الصغيرة فهو حوالي 2 مِكْرومتر (2µm). تُولد delivered مثل هذه الجسيمات particles إلى الرئة على شكل ضبوب، أي مُبَعْثَر في الغاز dispersed in a gas، الذي يمكن أن ينتج بطرق مختلفة:

الضَبُّوب المضغوط pressurized aerosol. يُذَوب الدواء في سائل ذي نقطة غليان منخفضة في حاوية مضغوطة. يطلق فتح الصمام جرعة مُقاسة metered dose من السائل الذي يقذف في الغلاف الجوي، يتبخر السائل الحامل مباشرةً تاركاً الدواء على شكل ضَبُّوب ليستنشق. لقد كان السواغ vehicle حتـــى الآن CFC (كلوروفلوروكربون chloro-fluorocarbon)، لكن نتيجة الاهتمامات حول نفاد أوزون الغلاف الجوي فقد استعمل الهيدروفلوروالكان hydro-fluoroalkanes (HFAs) الذي يعدُ صديقاً للأوزون ozone-friendly.

لابدّ لضمان إيتاء الجرعة الدوائية المثلى، من التفعيل المتناسق للمِنْشَقة مع الشهيق وإمساك النفس الأخير. يجد العديد من المرضى ولا سيما الفتيان والمسنين هذا صعباً جداً وغالباً ما تستعمل جهاز "المِفساح" spacer devices بين المنشقة inhaler والشفتين؛ تعمل هذه كمستودع للضبوب وتنقص أيضاً من اصطدام الضَبُّوب في البلعوم الفموي. قد يسبب الترسب الموضعي تأثيرات جانبية موضعية في الفم، ولاسيّما المبيضات candida مع استنشاق القشرانيات السكرية؛ ولكن يلغي المِفساح هذه المشكلة.

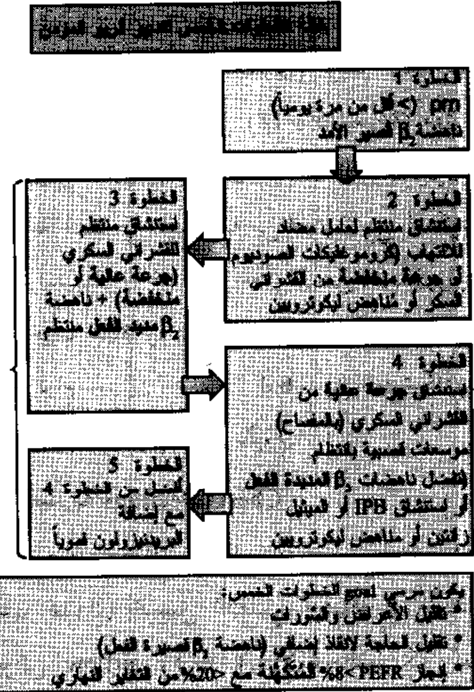
الرَذّاذات Nebulisers تحول المحلول أو المُستعلق الدوائي إلى ضَبُّوب. تتطلب الرَذّاذات النفاثة Jet nebulisers غازاً دافعاً الذي عادة ما يكون هواءً من وحدة الضاغط compressor للاستعمال المنـــزلي، أو الأكسيجين في المستشفى؛ يتحول المحلول في حجيرة الرذّاذة إلى قطيرات droplets بوساطة النفاثة وترشح القطيرات الأكبر تاركة القطيرات الأصغر لكي تُستنشق. تُحَوِّل الرذّاذات *فوق الصوتية Ultrasonic* المحلول إلى جسيمات ذات حجم موّحد بالتبخير المُحدث بالضغط الكهربـــي البلوري[9] piezo electric crystal. يُوَلد الضَبُّوب بأي طريقة للمريض بالقطعة الفموية أو القناع الوجهي facemask، فليس هناك تَنْسيق no coordination يدعى له، ويمكن تبديل الجرعة بتبديل قوة المحلول. يمكن إعطاء جرعات أكبر كثيراً بوساطة الرذّاذة مقارنة مع الضبوب المضغوط.

مناشق المِساحيق الجافة Dry powder inhalers. يُشكل المسحوق ويُوضع في الجهيزة device، مثل spinhaler أو

---

[9] تحويل الكهرباء إلى اهتزاز ميكانيكي mechanical vibration.

diskhaler، لكي يُستنشق. غالباً ما يستعمل المرضى هذه المناشق عندما تفشل لديهم ضبوبات الجرعة المقاسة. يسبب استنشاق المساحيق أحياناً تضيقاً قصبياً عابراً.



الشكل 1.27: الخطوات الخمس لمعالجة الربو (بموافقة جمعية الصدر البريطانية 1997).

المعالجة الدوائية DRUG TREATMENT

يتفاوت ذلك تبعاً لوخامة الربو ونمطه. أما القاعدة العامة فهي مراقبة تبدلات فعالية الدواء والجرعة بقياسات متتابعة باختبارات بسيطة للوظيفة التنفسية مثل معدل ذروة الجريان الزفيري (PEFR) أو الحجم الزفيري القسري (FEV_1). لا يعدُّ شعور المريض أو فحص الطبيب كافيين وحدهما لتحديد الإمكانية من أجل التحسن. يجب كذلك قياس غازات الدم الشريانـــي عند وجود نوبة ربوية وخيمة.

الربو الثابت والمتقطع
Constant and intermittent asthama

توصي جمعية الصدر البريطانية 1997 بأسلوب الخطوات الخمس[10] five-step (ملخص في الشكل 1.27) للتدبير العلاجي الدوائي للربو المزمن. يبدأ المخطط عند المرضى الذين يتطلبون أحياناً ناهضة مُسْتَقْبِلَة β_2 الأدرينية ويتبع بتصاعد المخطط بإضافة معالجة مضادة للالتهاب. أما النقاط التـــي يجب التأكيد عليها فهي: (1) تستعمل ناهضات agonists مُسْتَقْبِلَة β_2 الأدرينية القصيرة الأمد كمعالجة منقذة rescue في الأعراض الحادة؛ (2) يجب أن يراجع reviewed المرضى بانتظام حيث يمكن تحريكهم للأعلى والأسفل ضمن المخطط. يجب الحرص على طريقة استعمال المنشقة لأنها سبب هام لفشل المعالجة. أما المرضى الذين لا يستطيعون تدبير المعالجة الاستنشاقية، حتـــى مع إضافة جهيزة المفساح أو استعمال جهيزة المسحوق الجاف، فيمكن أن يعطى هؤلاء معالجة فموية، على الرغم من أن هذا سوف يتشارك بتأثيرات جانبية مجموعية أكثر.

يجب أن تستعمل ناهضة مُسْتَقْبِلَة β_2 الأدرينية منذ البداية. إن *السالبوتامول* أو *التيربوتالين* (1 – 2 نفيخة puffs حتـــى أربع مرات يومياً q.d.s) هما من ناهضات مُسْتَقْبِلَة β_2 الأدرينية القصيرة الفعل النموذجية التـــي يكون تأثيرها الموسع للقصبات فورياً في البدء (خلال بضع دقائق) ويدوم حوالي 6 – 4 ساعات. يمتلك *السالميترول salmeterol* و*ايفورميترول eformoterol* مدة تأثير أطول (12 – 24 ساعة) مما يجعلهما أنفع في الأعراض الليلية، يجب عدم استعمالها كموسعات قصبات منقذة rescue (ولاسيّما *salmeterol* لأن فعله الموسّع للقصبات يحتاج 15 – 30 دقيقة حتـــى يظهر). وينبغي أن لا يستعمل كإعاضة للستيرويد القشرانـــي السكري الاستنشاقي (راجع الخطوة 3). تسبب جميع ناهضات مُسْتَقْبِلَة β_2 الأدرينية رُعاشاً بحسب الجرعة ولاسيّما إذا أعطيت فموياً بدلاً من الاستنشاق.

يمكن الشروع بالعوامل المضادة للالتهاب إمّا *بكروموغليكات الصوديوم* أو جرعة منخفضة استنشاقية من *القشرانـــي السكري glucocorticoid* (الخطوة 2). تتميز القشرانيات السكرية الاستنشاقية المستعملة حالياً (*بيكلوميثازون، budesonide، fluticasone*) بتوافر بيولوجي bioavailability

[10] British Thoracic Society 1997 guidelines on the management of asthma. Thorax 52: Supp. 2. Available online at www.brit–thoracic.org.co.uk/gude/guidelines.html

فموي منخفض بسبب استقلابها العالي بالمرور الأولي في الكبد (وغالباً 100% من الفلوتيكازون fluticasone). تعدّ هذه الخاصة هامة، لأن القشرانـــي السكري المستنشق يُقلّل minimize التأثيرات المجموعية إلى 80 – 90% من التـــي تبتلع فعلاً. لذا يمتلك البريدنيزولون والهيدروكورتيزون ميزة أقل عند إعطائهما الاستنشاقي (مقارنة بالإعطاء الفموي) لأنهما يمتصان من الأمعاء مع استقلاب ما قبل مجموعي قليل نسبياً. إنّ الفرق الآخر الهام بين هذه القشرانيات السكرية والأدوية التـــي تعطي فموياً من هذا الصنف هو فاعليتها العالية وذَوبانها بالشحم. إنّ الفاعلية potency (الكتلة الفيزيائية للدواء وعلاقتها مع التأثير، راجع الفصل 7) غير هامة بصفة عامة مقارنة مع الأدوية الفموية، لكنها أساسية للأدوية التـــي تعطى موضعياً.

إنَ القشرانيات السكرية الاستنشاقية مأمونة safe عموماً بالجرعة المنخفضة. يُتخلص بسهولة من التأثيرات الموضعية (المبيضات الفموية candida والبُحة hoarseness) باستعمال جهيزة المفساح spacer device والمضمضة rinsing الفموية. بينت التقارير أنَ الجرعات العالية (>1500 مكروغرام يومياً) تحمل زيادة قليلة في اختطار الساد Cataract والزَرَق Glaucoma؛ قد يعكس هذا الترسب الموضعي بدلاً من التأثير المجموعي. يزداد أيضاً التقلب العظمي turnover عند البالغين، مما يوحي باختطار تعجيل تخلخل العظم بالاستعمال المديد، وقد ينقص النمو العظمي عند الأطفال (تشير البينة بإمكانية تحقيق الطول الطبيعي عند البالغين[11]). لذا لابدّ من الاستمرار بالجرعة الصغرى الضرورية من القشرانـــي السكري لضبط العرض.

إنّ *البريدنيزولون* فموياً فعال جداً في السَّورات الوخيمة وغالباً ما يعطى على شكل مساقات قصيرة short courses (مثل 30 ميلي غرام يومياً حتـــى 5 – 7 أيام). يقدم استجابة فورية للأعراض وذروة الجريان، تعدُ المساقات المطولة أكثر، أو إنقاص الجرعة المطول غير ضروريين. عندما تستعمل القشرانيات السكرية لمدة طويلة (الخطوة 5)، فيجب أن تُصحح الجرعات ببطء أكثر. يمكن تقليل التأثيرات الضائرة للكورتيكوستيرويد أيضاً بإعطائها بجرعة مفردة صباحية لتتوافق مع التركيز الذروي الطبيعي للكورتيزول (ولذا تكون أقل كبتاً لارتجاع المحور الوطائي الكظري). ربّما يحدث هذا بسبب طول مدة تأثيرها البيولوجي (18 – 36 ساعة) مقارنة مع عمرها النصفي البلازمي $t^1/_2$ (3 ساعات للبريدنيزولون). قد تمتلك الجرعة الصباحية المستنشقة من القشرانـــي السكري تأثيراً موفراً للبريدنيزولون. قد يوفّر بعض المرضى البريدنيزولون لاحقاً بإضافة جرعة عالية ارذاذية من البوديزونيد budesonide، 1–2 ميلي غرام مرتين باليوم b.d. أو الفلوتيكازون fluticasone 500 مكروغرام مرتين باليوم.

العداوى الصدرية Chest infections

كثيراً ما توصف مضادات المكروبات من أجل سَورات الربو. تسبب عدوای السبيل التنفسي ازدياداً في انسداد الجريان الهوائي airflow وفرطاً في الاستجابة، لكن تُعدُ العوامل الممرضة الفيروسية بدلاً من الجرثومية من العوامل المذنبة الشائعة. يجب أن توصف مضادات المكروبات فقط عند وجود شك قوي بعدوى جرثومية في السبيل التنفسي، مثل البلغم القيحي purulent sputum. لاحظ أن المضادات الحيوية الماكروليدية macrolide antibiotics مثل الإريثروميسين والكلاريثروميسين، تتداخل مع استقلاب الثيوفيلين.

الربو الوخيم الحاد ("الحالة الربوية")
ACUTE SEVERE ASTHMA ('STATUS ASTHMATICUS')

هي حادثة إسعافية مُهدِّدة للحياة تتطلب معالجة سريعة هجومية. قد تصبح المسالك الهوائية حَرونة refractory تجاه ناهضات agonists مُستَقبِلَة β_2 الأدرينية بعد 36 – 48 ساعة، ينجم ذلك جزئياً عن أسباب فارماكولوجية (إزالة التحسس desensitization) وينجم الجزء الآخر عن الحُماض acidosis التنفسي المطول. قد تحول السِدَادَات المُخاطيَّة mucous plugs، التـــي تعدُ العلامة الهامة في هذه الحالة، أيضاً دون وصول الأدوية الاستنشاقية إلى المسالك الهوائية القاصية.

[11] Agertoft L,Pedersen S 2000 New England Journal of Medicine 343: 1064 – 1069.

إنّ القوائم التالية، مع بعض الشرح، هي توصيات الجمعية الصدرية البريطانية للتدبير العلاجي للربو الوخيم الحاد:

معالجة فورية Immediate treatment

- *الأكسيجين* بالقناع (*المُرَطّب humidified*، يساعد في تمييع المخاط). يكون التخدّر narcosis بسبب ثنائي أوكسيد الكربون CO_2 نادراً في الربو وقد يستعمل 60% إذا كان التشخيص غير مشكوك فيه. عند المرضى المسنين أو عندما يكون هناك أي اهتمام حول الاحتباس المزمن لثنائي أوكسيد الكربون CO_2، يُبدأ بإعطاء الأُكسيجين O_2 28% ويُتحقق من عدم ارتفاع $PaCO_2$ قبل إيتاء الأوكسجين 35%.
- *السالبوتامول* بالرذّاذة بجرعة 2.5 – 5 ميلي غرام على مدى 3 دقائق، يكرر كل 15 دقيقة. يعدُّ التيربوتالين 5 – 10 ميلي غرام بديلاً.
- *البريدنيزولون* 30 – 60 ميلي غرام من طريق الفم أو الهيدروكورتيزون 200 ميلي غرام وريدياً.
- *اجتنب أي نوع من التهدئة sedation.*
- صور الصدر بأشعة X لنفي الاسترواح الصدري Pneumothorax.

إذا تجلّت الملامح المُهدِّدة للحياة (غياب الأصوات التنفسية، الزُراق، بطء القلب، المظهر المنهك أو < 30% PEFR).

- ***ipratropium*** 0.5 ميلي غرام يجب أن *يضاف* إلى ناهض β_2 الإرذّاذي.
- الإعطاء الوريدي إما *للسالبوتامول salbutamol* 250 مكرو غرام على مدى 10 دقائق (السالبوتامول الإرذاذي قد لا يصل إلى المسالك الهوائية القاصية) أو ***aminophylline*** 5 ميلي غرام/ كيلو غرام. يجب عدم إعطاء الأمينوفيلين للمرضى الذين أخذوا في السابق الثيوفيلينات فموياً.
- أنذر وحدة الرعاية المركزة ICU.

التدبير العلاجي اللاحق subsequent management.

إذا تحسن المريض، يستمر بإعطاء:

- الأُكسيجين 40 – 60%.
- بريدنيزولون 30 – 60 ميلي غرام يومياً أو الهيدروكورتيزون 200 ميلي غرام كل 6 ساعات.
- السالبوتامول أو التيربوتالين الإرذاذي كل 4 ساعات.

إذا لم يتحسن المريض بعد 15 – 30 دقيقة يعطى:

- الأُكسيجين المستمر والقشرانـــي السكري.
- يعطى ناهض مُستَقْبِلَة β_2 الأدرينية إرذاذاً على نحو أكثر تواتراً، كل 15 – 30 دقيقة.
- يضاف *الايبراتروبيوم lpratropium* 0.5 ميلي غرام للرذّاذة وتكرر كل 6 ساعات حتـــى يتحسن المريض.

إذا لم يتحسَّن المريض يعطى:

- ناهض مُستَقْبِلَة β_2 الأدرينية تسريباً وريدياً أو الأمينوفيلين (0.9 مكروغرام/كيلو غرام/دقيقة).
- ناهض مُستَقْبِلَة β_2 الأدرينية تسريباً وريدياً (كما سبق) كبديل.
- الاتصال مع وحدة الرعاية المركزة ICU لمناقشة التنبيب والتهوية الميكانيكية.

رصد الاستجابة للمعالجة Monitoring response of treatment

- يُقاس معدل الجريان الذروي الزفيري (PEFR) كل 15 – 30 دقيقة.
- اشباع الأُكسيجين: يداوم على أكثر من 92%.
- يُكرر قياس غازات الدم إذا كان PaO_2 الأولي أقل من KPa 8 (60 ميلي متر زئبق) و/أو إذا كان $PaCO_2$ الأولي طبيعي أو مرتفعاً (يتوقع تسرع التنفس لإنقاص $PaCO_2$ عند معظم المرضى).

المعالجة في وحدة الرعاية المركزة. لابدَّ من نقل المريض (بمرافقة الطبيب مع تسهيلات التنبيب) إذا:

- تدهور أي مما سبق، على الرغم من المعالجة القصوى
- أصبح المريض منهكاً، مصاباً بالنعاس أو التخليط
- حدثت غيبوبة أو توقف التنفس.

المعالجة عند التخريج من المستشفى Treatment discharge from hospital. يجب على المرضى:

- الاستمرار بالستيرويد القشراني السكري الاستنشاقي بجرعة عالية وإتمام مقرر course كامل من البريدنيزولون فموياً
- أن يُعلموا بإجراء رصد مُعدل الجريان الذروي الزفيري PEFR وبعدم إنقاص الجرعة حتى لو انخفض PEFR، أو في حال النكس في النهز dipping الصباحي الباكر في القراءة (يجب عدم تخريج المرضى عموماً حتى الحصول على قراءات PEFR أقل من 25% من التغيرات النهارية).

تحذيرات Warnings

قد يؤرِّث الربو بحصار المُستَقْبِلَة β *الأدرينية* ويمنع استعمال ناهضات المُستَقْبِلَة β *الأدرينية* عند جميع المصابين بالربو؛ لقد أرَّثت قطرات العين المُحصرة لبيتا ربواً مميتاً حتى التي تزعم أنها عوامل بيتا -1 الانتقائية.

يعدُّ فرط استعمال *overuse ناهضات* β_2 الأدرينية خطيراً. حدث في منتصف الستينيات وباء من الوفيات المفاجئة عند الفتيان الربويين خارج المستشفى. وترابطت هذه الوفيات مع إدخال جرعة عالية من الإيزوبرينالين الضبوب المقاس (ناهض β_1 وβ_2)؛ لم يحدث ذلك في البلاد التي لم يُسوق فيها[12] الإيزوبرينالين بجرعات عالية. لقد انحط الوباء في بريطانية عندما جرى تحذير المهنيين، وجرى تقييد الضبوبات لتكون بوصفة طبية فقط. مع ذلك كان يفترض وجود علاقة سببية بين استعمال ناهضات مُستَقْبِلَة β_2 والوفيات death، أمّا الآلية الفعلية للموت فهي غير محددة؛ لا يعدُّ اضطراب النظم القلبي الناجم عن الجرعة المفرطة عاملاً وحيداً. لقد أسهم التطور اللاحق لناهضات المُستَقْبِلَة β_2 في المأمونية ولكن المراجعة في نيوزيلندا خلال الثمانينيات وجدت بأن استعمال الفينوتيرول fenoterol (انتقائي β_2) كجرعة مقاسة استنشاقية قد تشاركت مع ازدياد اختطار الربو الوخيم[13]، واستنتج التحليل الأخير بأنه كان السبب الأرجح[14].

الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ السَّادُّ المُزْمِن

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

يتميز الربو بانسداد قابل للعكس في المسالك الهوائية وفَرْطُ تَفاعُلِيَّة قصبية hyperreactivity، ولكن الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ السَّادُّ المُزْمِن يتميز بانسداد عكوس جزئياً في المسالك الهوائية ويتميز بفرط الإفراز المخاطي؛ وهو مرض المسالك الهوائية الصغيرة بالدرجة الأولى. على الرغم من ذلك فإن التمييز بين هذين المرضين يكون صعباً عند بعض المرضى وتقول إحدى وجهات النظر بأن الربو يتعرض له المدخنين (فرضية هولندية Dutch hypothesis). تكون المسالك الهوائية مصابة بانسداد مثبت في الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ السَّادُّ المُزْمِن، من الناحية العملية، ولابدّ من تعظيم المكوّن القابل للعكس. يمكن أن يقيم ذلك بقياس FEV1 قبل وبعد مساق course من البرينيزولون فموياً وبعده فيعطى مثلاً 30 ميلي غرام على الأقل يومياً لمدة أسبوعين؛ تُعرَف قابلية العكس اعتباطياً بأنها أكثر من >15% (وأكثر >200 ميلي لتر) في FEV_1. لابدّ من التحذير الهام بأن أعراض المريض قد تتحسن أحياناً على الرغم من عدم قابلية العكس الواضحة أو قليلة الوضوح، لأن FEV_1 تقيس وظيفة المسالك الهوائية الكبيرة، بينما تكون المسالك الهوائية الصغيرة هي المصابة في الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ السَّادُّ المُزْمِن COPD.

الأدوية Drugs المستعملة لمعالجة الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ السَّادُّ المُزْمِن COPD هي بالضبط المستعملة من أجل الربو، *فيما عدا* مُضادات المُسكارين مثل *ipratropium*، التي تكون أكثر فعالية كموسعات قصبية من ناهضات -β_2 في COPD. يجب أن يعطى المرضى القابلون للعكس reversibility القشرانيات السكرية استنشاقاً. لقد وجدت التجربة عند المرضى غير القابلين للعكس بأنّ القشرانيات السكرية لا تؤثر على انحطاط وظيفة الرئة[15]. تنقص الأدوية الحالّة للمخاط النُّوَب الحادة من

[12] Stolley P D 1972 American Review of Respiratory Diseases 105: 8: 33.

[13] Crane J et al 1989 Lancet 1:917.

[14] Pearce N et al 1995 Lancet: 345: 41 – 44.

[15] Pauwels R A et al 1999 New England Journal of Medicine 340: 1948.

COPD ومن أيام المرض؛ والأفضل أن تدخر للمصابين بالنكس أو السورات الوخيمة أو المطولة من المرض.

ويبقى ترك التدخين الفعل الوحيد المثبت نفعه في المحافظة على وظيفة الرئتين في COPD.

الأكسيجين المنـــزلي Domiciliary oxygen يُحسِّن البُقيا عند المصابين بنقص التأكسج. يوصى باستعماله عندما:

- يكون PaO_2 < 7.3 KPa (56 ميلي متر زئبق) عند الاستقرار على المعالجة الطبية.
- يكون PaO_2 7.3- 8 KPa
- يعانـــي المرضى من نوب فشل قلبـــي الجانب الأيمن (قلبـــي رئوي).
- يكون FEV1 < 1.5 l و FVC > 21.

الملخص
• يتميز الربو بفرط حساسية للمضيقات القصبية الداخلية المنشأ، أي الأسيتيل كولين والهيستامين، وبانسداد قابل للعكس في المسالك الهوائية.
• تعدُّ الأدوية التـــي تحصر أفعال الأسيتيل كولين والتـــي تحصر الهيستامين ضعيفة أو غير فعّالة في معالجة الربو.
• إن الغاية من معظم المعالجات المضادة للربو هي: إما إنقاص إطلاق السيتوكينات الالتهابية (القشرانيات السكرية أو كروموغليكات الصوديوم) أو بتوسيع مباشر للقصبات بتنبيه مستقبلات B2 الأدرينية القصبية.
• إن الاستعمال الهجومي للقشرانيات السكرية، ولا سيما بالطريق الاستنشاقي، هو حجر الأساس في أسلوب التدبير العلاجي للربو.
• عادة ما تُعزى مضادات الهيستامين إلى مناهضة مُستَقبِلَة H_1، وتمتلك تطبيقات واسعة في معالجة الاضطرابات الأرجية، وفي التأق.
• يُجتنب التأثير الضائر الرئيسي للجيل الأول القديم من مضادات الهيستامين، أي التهدئة، باستعمال أدوية الجيل الثانـــي الجديدة التـــي لا تدخل للجهاز العصبـــي المركزي.

• غالباً ما تكون الضائقة التنفسية عند الولدان قابلة للمعالجة، باستعمال الفاعل بالسطح surfactant الرئوي التخليقي، وغالباً ما يتجنب ذلك بالمعالجة الإتقائية للأم بالستيرويد القشرانـــي السكري.
• إن إيقاف التدخين والمعالجة المديدة بالأكسيجين هما من التداخلات المعروفة بتحسين البقيا في الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن COPD.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Barnes P J 2000 Chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine 343: 269–280

Bateman N T, Leach R M 1998 Acute oxygen therapy. British Medical Journal 317: 798–801

Busse W W, Lemanske R F 2001 Asthma. New England Journal of Medicine 344: 350–362

Drazen J M, Elliot I, O'Byrne P 1999 Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. New England Journal of Medicine 340: 197–206

Holgate S T 2000 Allergic disorders. British Medical Journal 320: 231–234

Hsia F H 1998 Respiratory function of haemoglobin. New England Journal of Medicine 338: 239–247

Irwin R S, Madison J M 2000 The diagnosis and management of cough. New England Journal of Medicine 343: 1715–1721

Kay A B 2001 Allergy and allergic diseases. New England Journal of Medicine 344: 30–37 (part I) 109–113 (part 2)

Poole P J, Black P N 2001 Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. British Medical Journal 322: 1271–1274

Rees P J, Dudley F 1998 Oxygen therapy in chronic lung disease. British Medical Journal 317: 871–874

Rees P J, Dudley F 1998 Provision of oxygen at home. British Medical Journal 317: 935–938

Ware L B, Matthay M A 2000 The acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine 342: 1334–1349

Weiner J M, Abramson M J, Puy R M 1998 Intranasal corticosteroids versus oral H_1-receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. British Medical Journal 317: 1624–1629

القســـم السادس

أمراض الدم والأورام

BLOOD AND NEOPLASTIC DISEASE

28

الأدويـــة والإرقـــاء Drugs and haemostasis

الملخص

يُعَدّ المرض الوعائي الانسدادي سبباً رئيسياً للمِراضَة ومُعَدَّل الوفيات. ويوجد الآن فهم أفضل لآليات نظام الإرقاء التـــي تؤكد على بقاء الدم سائلاً ضمن الأوعية، وكذلك فهم تكوُّن السدادة plug الصلبة عند تصدّع الوعاء، وطُرُق تعديل الإرقاء بالأدوية للوقاية أو لمعاكسة (حلّ) الخُثار الباثولوجي.

- نظام التخثر: طَرَز عمل الأدوية التـــي تعزّز التخثر والتـــي تقي منه (مضادات التخثر) واستخداماتها.
- نظام حلّ الفبرين: طَرَز عمل الأدوية التـــي تعزّز الانحلال الفِبرينـــي (حالّات الفبرين) واستخداماتها لِحَلّ الخثرات الشريانية والوريدية (حالّات الخثرة).
- الصفيحات: طُرُق استعمال الأدوية التـــي تثبط فعالية الصُفَيّحة، في معالجة المرض الشريانـــي.

يُعدّ نظام الإرقاء معقداً، ولكن يمكن تقسيمه إلى المكوِّنات الرئيسية التالية:

- تكوين الفِبرين (التخثر)، الذي يثبِّت السدادة الصفيحية.
- ذوبان الفيبرين (الانحلال الفِبرينـــي).
- الصفيحات، التـــي تُكوِّن سدادة الإرقاء.
- الأوعية الدموية.

إنّ الأدوية التـــي تتداخَل مع نظام الإرقاء (مضادات التخثر، وحالّات الخثرة، والعوامل المضادة للصفيحات) ذات قيمة في تدبير تكوُّن الخثرة الباثولوجية ضمن الأوعية، أو تدبير النـــزف الباثولوجي، وتُصنَّف وفقاً لِمُكوِّن النظام الذي تؤثر عليه.

نظام التخثُّر Coagulation system

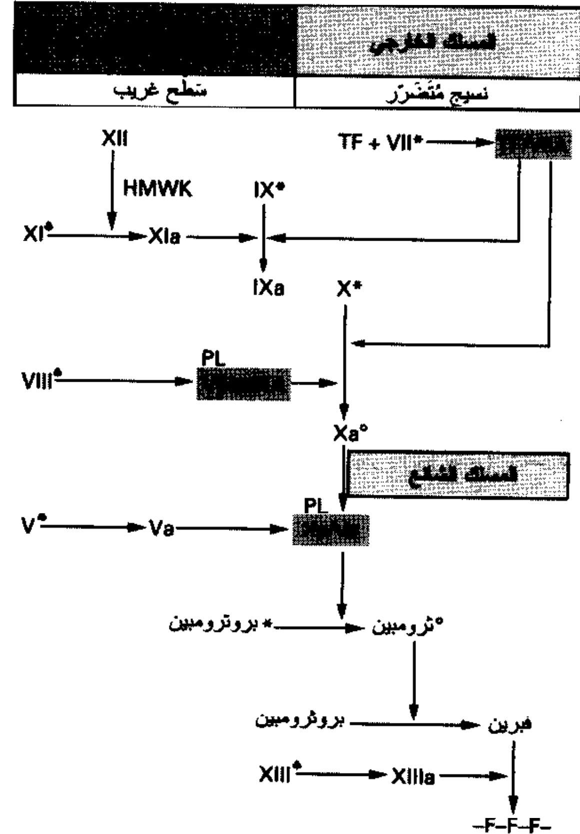
يُشاهَد نظام تخثر الدم بطريقة مبسّطة في (الشكل 1.28). ويتكوّن من مكوِّنات بروتينية سكرية glycoprotein تجولُ بشكل طليعة إنزيم pro-enzyme (*غير فعّال* بالضرورة) أو طليعة تميم العامل pro-cofactor (العوامل V وVIII). وتُعَدّ الإنزيمات المُفعَّلَة من إنزيمات البروتياز (بروتيناز) السيرينية serine proteases.

التخثر الفيزيولوجي (المسلك "الخارجي extrinsic") يبدأ عندما يقوم العامل النسيجي (TF، الثرومبوبلاستين النسيجي)، المَكشوف عبر الإصابة الوعائية، بتنشيط وتكوين معقد مع العامل VII لينشِّط العوامِل IX وX التـــي تَتَعقّد بدورها مع VIIIa وVa على التوالي على سُطوح الغشاء (الذي يوفّر الفسفوليبيد، PL). يُحَوِّل مُعَقّد Va/Xa البروثرومبين (طليعة الثرومبين) إلى الثرومبين الذي يحوِّل الفبرينوجين إلى فيبرين ويُفعِّل/ يُنشِّط أيضاً العوامل V, VIII, XI وXIII، مما يُسرِّع تخثّر الفبرين متصالِب الارتباط (–F–F–F–).

يُشار إلى المسلك الداخلي intrinsic بالتخثُّر في المختبرَ in vitro. ويبدأ عندما يصبح العامل XII مع تميم العامل cofactor الكاينينوجين المرتفع الوزن الجزيئي (HMWK) على تماس مع سطح غريب، مثل الزجاج، أو الكاولين kaolin. وهكذا لا يمتلك دوراً فيزيولوجياً (ولا يتأثر المصابون بعوز العامل XII باضطراب النـــزف).

إن العزل الكلاسيكي للمسلكين *الداخلي والخارجي* بسيط ولكنه يبقى ظاهرةً مختبريةً مفيدة لرصد التخثّر. ويعتمد كلٌّ من هذين النظامَين في الجسم الحي in vivo وفي المختبر على وجود

أيونات الكالسيوم Ca^{++} ويكْتَنِف مِفتاح الخطوات في الجسم الحي in-vivo تكوين معقدات جزيئية كبروية macro-molecular على سطوح الغشاء، هي سطوح الصفيحات platelets عادةً. يبلغ شلال التفاعلات ذروته بتوليد الفِبرين وبَلْمَرَتِه بوساطة العامِل XIII ليكوِّن جُلْطَة clot الفِبرين.



* متثبِّط بالوارفارين.
° متثبِّط بالهيبارين.
♣ مفعَّل بالثرومبين.
P1 فسفوليبيد؛ TF العامل النسيجي؛ البروتينات C، وS يثبطان العاملين V وVIII
مضاد الثرومبين يثبط الثرومبين وXa، IX، XIIa.
a: العامل المفعّل
HMWK: مولد الكينين المرتفع الوزن الجزيئي.

الشكل 1.28: نظام التخثر الدم (انظر النص)

إنّ زمن الثروثرومبين (PT)، الذي عادة ما يعبر عنه بالنسبة الطبيعية الدولية (INR) لتضبيط المعالجة بمضادات التخثّر الفموية، يُقيِّم نظام التخثُّر *الخارجي* على نحو رئيسي.

وإن زمن الثرومبولاستين المُنَشَّط جزئياً (APTT)، المعرف أيضاً بزمن التجلّط بالسفالين – والكاولين Kaolin (KCCT)، يُقيِّم نظام التخثر *الداخلي* على نحو رئيسي. ويبدأ التخثر في المختبر بإضافة جزئيات مشحونة سلباً مثل الكاولين مع الفسفوليبد، والكالسيوم والثرومبوبلاستين الخارجي.

يتأثّر كل من هذه الاختبارات أيضاً *بالمسلك الشائع النهائي*، وتُختَبَر نقطة نهايتها لكلٍ منها بزمن الثرومبين. وهذا يختبر تكوين جُلطَة الفِبرين بإضافة الثرومبين الخارجي والكالسيوم. وهو حسّاس لِمستوى مولِّد الفبرين fibrinogen ولِوجود مثبطات الثرومبين (الهيبارين)، ومنتجات تدرُّك الفبرين/ الفبرينوجين FDPs).

الفيتامين K: تميم عامِل حَرِج
VITAMIN K: CRITICAL CO-FACTOR

إنّ الفيتامين K (Koagulation vitamin) ضروريٌّ للإرقاء الطبيعي وللآليات المضادة للخُثار antithrombotic. ويوجد هذا الفيتامين طبيعياً بحسب شكلين. فيتامين K_1 (الفيلوكينون phylloquinone) يوجد على نطاق واسع في النباتات وK_2 يتضمن فيتاميناً مُخَلَّقاً في السبيل الهضمي بوساطة الجراثيم، مثل *الإشريكية القولونية* (الميناكينونات menaquinones). يتطلّب امتصاص فيتامينات K الطبيعية الذوابه في الدهن وجود الصفراء bile. تُعدّ النباتات الخضراء المورقة مصدراً جيداً للفيتامين K_1. وإنّ المخزون التجميعي من الفيتامين K متواضع ويمكن أن يَنفَذ في خلال أسبوع، ومع ذلك يُحافظ نبيت المعي flora على إنتاج دوين الأمثَل للبروتينات المعتمدة على الفيتامين k. إنّ المضاهئ التخليقي، أي *الميناديون menadione*، (K_3) (أدناه) من الفيتامنيات الطبيعية أيضاً وله فعالية بيولوجية في الجسم الحي؛ هو ذواب في الماء.

يُعدّ الفيتامين K ضرورياً للمرحلة النهائية في تخليق ستة بروتينات متعلّقة بالتخثُّر في الكبد من خلال إضافة الكربوكسيل في الموضع غاما γ–carboxylation من ثُمالات حمض الغلوتاميك في الجزيء. تَسْمَح ثُمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك للكالسيوم بالارتباط مع الجزيء، وهذا يتواسَط بدوره الارتباط مع سطوح الفسفولِبيد المشحونة سَلْباً. إن البروتينات المعتمدة على الفيتامين K هي عوامِل التخثُّر II

(البروثرومبين/ طليعة الثرومبين)، IX, VII وX)، أما البروتينات المضادة للتخثر (المنظّمَه) فهي البروتينات S, C. يتحوَّل الشكل المُختَزَل reduced للفيتامين K أثناء إضافة الكربوكسيل على الموضع – غاما من البروتينات بوساطة الكربوكسيلاز المعتمدة على الفيتامين K، إلى إيبوكسيد epoxide، وهو ناتج أكسدة، مما يُنقِص بالنتيجة مرةً ثانية إنزيماً من فعالية الفيتامين K، أي توجد حلقة تحويل بَيْنـــي interconversion (حلقة الفيتامين K) بين *إيبوكسيد الفيتامين K والفيتامين K المُختَزَل أو الفعّال* (KH_2). عندما يكون الفيتامين مُعْوِزاً أو يتثبَّط فعله بالأدوية، تُنتَج بروتينات تخثّر لا يمكنها الإرتباط بالكالسيوم Ca^{++}؛ يفشَل حدوث إرتباطها الحرج فيزيولوجياً مع سطوح الأغشية، وهذا يُخِلّ بآلية التخثّر. ويدعى هذا البروتين المنـــزوع الكربوكسيل بالبروتين المُحَرَّض في غياب الفيتامين K، أو PIVKA.

العَوَز Deficiency قد ينشأ مما يلي:

- فشل الصفراء في دخول الأمعاء، ومثال ذلك، اليرقان الإنسدادي أو الناسور الصفراوي.
- متلازمات سوء الإمتصاص المحدَّدة، ومثال ذلك، مرض البطن coeliac، أو بعدَ قطع الأمعاء الدقيقة عند البالغ.
- نقصان نبيت flora السبيل الهضمي عند الوليد أي عند الرضيع الحديث الولادة مثلاً ونادراً بعد مضادات المكروب الواسعة الطيف.

تتوافر مستحضرات الفيتامين K التالية:

الفيتوميناديون phytomenadione (الفيتوناديون Konakion phytonadione)، يعمل الفيتامين K1 الذواب في الدهن الموجود طبيعياً، في خلال 12 ساعة تقريباً وينبغي تصحيح النسبة الطبيعية الدولية INR في خلال 24-48 ساعة. ويستخدَم مستحضر وريدي في الطوارئ ويجب إعطاؤه ببطء حيث قد يحدث تفاعل تأقي مع توَرُّد الوجه، والتعرُّق، والحُمّى، وتيبُّس الصدر، والزُراق cyanosis والوَهَط collaps الوعائي المحيطي. ويبدو المصابون بالمرض الكبدي المزمن ومن يتناولون مُناهِضات المستقبله الهيستامينية H_2 أكثر مَيْلاً للتفاعل. ويمكن استخدام الفيتوميناديون من ناحية ثانية بالعضل وتحت الجلد أو فموياً. ويعتمد الطريق المُفَضَّل على الحاجة الملحة لتصحيح الميل إلى النـــزف haemorrhagic. وينبغي تجنُّب الطريق داخل العضل عندما تطول النسبة الطبيعية الدولية INR كثيراً، إذ قد يتحَرَّض النـــزف الموضعي داخل العضَل؛ ويتبايَن الامتصاص تحت الجلد s.c. وعلى الرغم من اختطار التفاعُل الأرجي، فإنَّ الطريق داخل الوريد يضمَن الإيتاء السريع.

فسفات ميناديول الصوديوم Menadiol sodium phosphate (فيتامين K_3، Synkavit) المُضاهِئ التخليقي للفيتامين K، الذواب في الماء، هو الأفضل في حالة سوء الامتصاص malabsorption أو في حالات عوَز جريان الصفراء. والسيِّئة الوحيدة أنَّهُ يستغرق 24 ساعة كي يعمل، ولكن تأثيره يدوم عدة أيام. وأما الجرعة بالفم فهي 5 – 40 ميلي غرام يومياً.

يسبب فسفات ميناديول الصوديوم بجرعات متوسطة فقر الدم الانحلالي، ولذا ينبغي عدم إعطائه للولدان أي الحديثي الولادة neonates، ولاسيما للمصابين بعوز نازعة هيدروجين الغلوكوز – 6 – فسفات G6PD؛ فأكبادهم غير الناضجة غير قادرة على التغلُّب على عبء/حمولة البيليروبين الثقيل، ويوجد خطر من اليرقان النووي kernicterus.

تتضمَّن مضاهئات الفيتامين K الذوابة في الدهن المتاحة في بعض الدوَل الأسيتومينافثون acetomenaphthone والمينافثون menaphthone.

دواعي استعمال الفيتامين K أو مضاهئاته
Indications for vitamin K or its analogues

- النـــزف أو التهديد بالنـــزيف بسبب مضادات التخثر الكومارينية coumarin أو الإندانديون indandione. يُفَضَّل الفيتوميناديون phytomenadione لِفعله الأسرَع؛ تتبايَن تدابير تقدير الجرعات بحسب درجة الإلحاح والاستطباب الأصلي لِمضاد التخثر.
- مرض النـــزف عند الوليد الذي ينشأ خلال الأسبوع الأول من الحياة، وعادةً ما بين الأيام 2 – 7 (وأيضاً مرض النـــزف الآجل الذي يحصل في الشهور 6 – 7). ويوصى

بالوقاية[1] أثناء فترة التعرض للفيتامين K (الفيتومينادويون، على شكل Konakion) 1 ميلّي غرام حقناً مفرداً بالعضل عند الولادة. ويمكن إعطاء الفيتامين K بالفم كبديل على جرعتين من مستحضر غرواني colloidal (مَزْيلَة مخلوطة mixed micelle) للفيتومينادويون في الأسبوع الأول. وينبغي أن يتناول من يرضعون من الثدي بحوالي 2 ميلي غرام إضافية عند الشهر الأوّل من العمر. ولا يَحتاج نظام تغذية الرضّع babies لهذه الإضافة الأخيرة إذ يحتوي الصيغة الغذائية formula كمية من الفيتامين K. وقد هدأت المخاوف من احتمال أن يسبب الفيتامين k السرطان الطفولي.

- نقص بروثرومبين الدم بسبب متلازمات سوء الامتصاص المعوي. ينبغي استعمال فسفات مناديول الصوديوم menadiol sodium phosphate لأنه ذواب في الماء.

الأدوية التــي تقي من التخثر: مضادات التخثر
DRUGS THAT PREVENT COAGULATION: ANTICOAGULANTS

ثمّة نمطان من مضادات التخثّر وهي:

غير مباشرة المفعول indirect-acting: تَستغرق أدوية الكومارين[2] coumarin والإنداندويون indandione حوالي 72 ساعة لتصبح فعّالةً تماماً، وتعمل لأيام عِدّة، وتعطى فموياً ويمكن معاكسة مفعولها بوساطة الفيتامين K (انظر لاحقاً).

مباشرة المفعول direct-acting: الهيبارين heparin والهيرودين hirudin، والبفاليرودين bivalirudin والأغاتروبان argatroban فعالةً وسريعة، وتعمل لبضع ساعات فقط ويجب إعطاؤها حقناً.

مضادات التخثر غير مباشرة المفعول
Indirect-acting anticoagulants

تتضمن الكومارينات، *الوارفارين warfarin وأسينوكومارول acenocoumarol* (نيكومالون nicouma-lone). وقد اكتُشفَت مُناهضات الفيتامين K كنتيجة للتقصي عن مرض النــزف في الماشية الذي أصاب المزارعين بالطاعون في السهول الشاسعة من الولايات المتحدة الأمريكية أثناء العشرينيات 1920s. الاضطراب الذي كان سببه نقص بروثرومبين الدم نجم عن ابتلاع البرسيم الحلو sweet clover الفاسد المُلَوَّث بالذيفانات Toxins النوعية. وقد استفردَ المركب 3,3'- ميثيلين - بيس-4- هيدروكسي كومارين من المُلَوِّثات الجرثومية في الكَلأ الفاسد ووجد أنه يُسَبِّب متلازمة مشابهة لعَوَز[3] الفيتامين K. أُدخلَ البيس هيدروكسي كومارين bishydroxycoumarin (ديكومارول) إلى الممارسة السريرية كمضاد تخثر في الأربعينيات 1940s وتَبِعَتْهُ مُناهضات الفيتامين K المتعلقة به كيميائياً؛ تتشارك جميعها بالبنية الحلقية نفسها مع الفيتامين K. والوارفارين هو الأكثر استعمالاً.

الوارفارين Warfarin

طَرْز الفعل Mode of action. يتأكسد الفيتامين K الفعّال (KH_2) إلى إيبوكسيد epoxide أثناء إضافة الكربوكسيل على الموضع غاما γ-carboxylation في عوامل التخثر II (البروثرمبين)، VII، IX و X (وأيضاً البروتينات المُنظِّمة المضادة للتخثر C وS) في الكبد، ويجب أن يُختزَل بوساطة إنزيمات مختزلة إيبوكسيد الفيتامين K ومختزلة الفيتامين vitamin K reductase ليصبح فعالاً مرةً ثانية (حلقة الفيتامين K). تتشابه الكومارينات بنيوياً مع الفيتامين K وتُثبِّط تنافسياً كلاً من مختزلة إيبوكسيد الفيتامين K ومختزلة الفيتامين K، ممّا يَحُدّ من إتاحة الشكل المُختزَل الفعال للفيتامين لتشكيل بروتينات التخثُّر (ومضادات التخثُّر). وتَنْــزاح النتيجة الإجمالية في توازُن الإرقاء نحو تفضيل الفعْل المضاد للتخثُّر بسبب تراكم بروتينات التحلط مع الغياب أو النقصان في مقرات الكربوكسيل-γ (PIVKAs). ولا يحدُث هذا الانزياح إلى أن تُصنّع البروتينات الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K قبل تصفية الدواء المُعطى من الدوران. تَحْدُث العملية بمعدّلات

[1] كُتَيِّب الوصفات الوطنـــي البريطانـــي.

[2] توجد الكومارينات في العديد من النباتات وهي هامة في صناعة العطور؛ تعزى رائحة الكلأ والعشب المحصودين حديثاً للكومارينات.

[3] Campbell H, A Link; K P 1941 Studies on the haemorrhagic sweet clover disease IV: the isolation and crystallization of the haemorrhagic agent: Journal of Biological Chemistry, 138: 21.

مختلفة لعوامل التخثر الإفرادية (العمر النصفي للـ VII هو 6 ساعات، وللـ IX وX 24 ساعة، وللبروثرومبين 72 ساعة). وأكثر من ذلك، تملك البروتينات المضادة للتخثر C وS عمراً نصفياً أقصر من بروتينات طلائع التخثر ويخلق الانحطاط الأسرع في تركيزها *حالة فرط تخثر عابر*. وقد يكون هذا خطيراً على المصابين بالعَوَز الموروث للبروتين S وC الذين قد يُطَوِّرون نَخْراً جلدياً ويُبَرِّرون بدء مضاد التخثر مع الهيبارين إلى أن يُنجَز تأثير الوارفارين جيّداً. وهكذا يتأجّل تأثير الوارفارين المضاد للتخثر ويجب بالواقع إعطاء الدواء لمدة 4-5 أيام قبل أن يُعَدّ التأثير علاجياً على نحو ملائم. وأكثر من ذلك، لا تعكس النسبة الطبيعية الدولية INR على نحو يعول عليه حماية مضاد التخثر أثناء هذا الطور البدئي، لأن العوامل المعتمدة على الفيتامين K تنتهي بمعدلات (بسرعات) مختلفة.

إنّ الميزة العظيمة للوارفارين عن الهيبارين هي إمكانية إعطائه فموياً. أما سيئته الرئيسية فهي التلكؤ في الوقت قبل أن يُظهِر تأثيره، ويعزى ذلك إلى طَرْز فعله غير المباشَر. ويوجد تلكؤ مشابه في الوقت عند تعديل جرعة الوارفارين أو إيقافه إذ إن العمر النصف للبروتينات غير الوظيفية مساوٍ تقريباً للبروتينات الوظيفية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الوارفارين سريعاً من السبيل المعدي المعوي، ومثل جميع مضادات التخثر الفموية، يرتبط أكثر من 90% منه مع بروتينات البلازما. ويُنهى فعله بالاستقلاب في الكبد. إن الوارفارين (عمر النصف 36 ساعة) مزيج راسيمي racemic من مقادير متعادلة تقريباً لمصاوغين isomers للوارفارين، S (العمر النصفي 35 ساعة) وR (العمر النصفي 50 ساعة)، أي إنه تأثير لدوائين. ويعد الوارفارين S أقوى بأربع مرات من الوارفارين R. وتؤثر الأدوية التـــي تتداخَل مع الوارفارين في هذين المصاوغين بطريقة مختلفة.

الاستعمال Uses. الوارفارين هو دواء الاختيار كمضاد للتخثر، لفعاليته التـــي يعول عليها ولأنه يسبب وقوعاً أقل للآثار الضائرة. تُرصد المعالجة بإجراء اختبار زمن البروثرومبين. وعادةً ما يُجرى الاختيار بالثرومبوبلاستين المُعيَّر ويُعَبَّر عن النتيجة بالنسبة الطبيعية الدولية (INR)، وهي نسبة زمن البروثرومبين للمريض إلى الشخص الطبيعي (الذي لا يتناول مضاد التخثر) مع أخذ حساسية الثرومبوبلاستين المستخدَم في الحسبان. يشيع البدء بمضادات التخثر الفمويه عند المرضى المتناولين سابقاً للهيبارين. تَعْكس النسبة الطبيعية الدولية INR بدرجة يعول عليها درجة فعالية البروترومبين شرط أن يكون زمن الثرومبوبلاستين المُنشَّط جزئياً (APTT، هو قياس للتأثير المضاد للتخثُّر الهيبارين، انظر أدناه) ضمن المجال العلاجي (2.5 – 1.5 ضِعف الشاهد). إن المعالجة بالوارفارين مع نسبة طبيعية دولية في المجال العلاجي لا تُطيل APTT.

الجرعة Dose. ثمة تبايُن كبير بين الأفراد في متطلّبات الجرعة. وعادة ما يتم بدء المعالجة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لمدة يومين، مع تضبيط جرعة الصيانة وفقاً للنسبة الطبيعية الدولية INR باستخدام بروتوكول راسخ[4].

ينبغي ضَبط مستوى مضاد التخثّر لِيُقابِل الاختطار المُدرَك للخثار thrombosis، عبر الدلائل الإرشادية التالية[5]:

- **النسبة الطبيعية الدولية INR 2.0 – 2.5** الوقاية من الخثار الوريدي العميق بما في ذلك الجراحة عند مرضى الاختطار المرتفع (2.0 – 3.0 لجراحة الورك وعمليات عظم الفخذ femur المكسور).
- **INR 2.0 – 3.0** معالجة الخثار الوريدي العميق؛ والصمّة embolism الرئوية؛ والصمّة المجموعية؛ والوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي في احتشاء عَضَل القَلْب؛ والتضيُّق المترالي mitral stenosis مع الصمَّة embolism؛ والمجمات الإقفارية العابرة؛ والرجفان الأذينـــي.
- **INR 3.0 – 4.5** خثار الوريد العميق الراجع والصمّة الرئوية؛ والمَرَض الشريانـــي بما في ذلك احتشاء عضل القلب؛ وصمامات القلب الميكانيكية البديلة.

الآثار الضائرة Adverse effects. إن النـــزف أشيع

---

4 Fenneerty A et al 1988 British Medical Journal 297: 1288-1288.

5 British Society for Haematology 1990 Guidelines on oral anticoagulation, 2nd edn. Journal of Clinical Pathology 43: 177-183 (Reproduced with permission.

مضاعفة للمعالجة بالوارفارين. ويبلُغ وقوع النــزف الرئيسي حوالي 5%، كل عام[6] وغالباً ما يوجد اختطار يمكن استعرافه، ومثال ذلك، نقص صفيحات الدم، ومرض الكبد أو عَوَز الفيتامين K، واضطراب التخثُّر الداخلي المنشأ، والسرطان أو الجراحة الحديثة. إن ضعف السيطرة الطبيعية على مضاد التخثر أو التآثر الدوائي مع الوارفارين يزيد الاختطار. ويميل النــزف للحدوث أكثر في السبيلين الهضمي والكلوي، وفي الدماغ عند المصابين بالمرض الوعائي المخي cerebrovascular.

أما التفاعلات الجلدية، فضلاً عن الفرفرية purpura والكدمات ecchymoses عند من يفرطون في استعمال مضاد التخثُّر، تتضمن فرط التَحَسُّسْ، والطَفَح، والثعلبة alopecia. وقلما يحدث نخر الجلد بسبب خليط من النــزف والخُثار عندما يُقطَع تحريض المعالجة بالوارفارين فجأةً و/أو عندما يكون المريض مصاباً بعوز وراثي أو مكتسب معين للبروتين C المضاد للتخثر أو تميم عامِله البروتين cofactor protein S؛ ويمكن أن يكون خطيراً.

قد يصيب الوارفارين المستعمل في بداية الحَمْل الجنين (بغير النــزف). فيُسبِّب اضطرابات عضلية (5%) (الجبهة العقدة bossed forehead، والأنف المُنخَمِص sunken nose، وبُؤر التكلُّس في المشاشات epiphyses) وغِياب الطحال. ينبغي نصح النساء اللواتــي يستعملن الوارفارين لمدة طويلة بتجنب الحمل أثناء تناولهنَّ الدواء. ينبغي إعطاء الهيبارين قُبيل الحمل واستمراره في الأُثلوث الأول من الحمل، وينبغي بعد ذلك أن يحلّ الوارفارين محلّه، إذ إن استمرار التعرّض للهيبارين قد يسبب تخلخل العظم osteoporosis. ثم ينبغي إيقاف الوارفارين قرب الولادة لأنه يسبب نقص بروثرومبين الدم عند الولدان وتُعَد السيطرة عليه غير دقيقة من حيث المأمونية على الولادة؛ فيمكن اللجوء لاستخدام الهيبارين في هذه المرحلة إذ يمكن قطعه قبل الولادة مباشرةً حيث يزول تأثيره في حوالي 6 ساعات.

بُلِّغ عن شذوذات في الجهاز العصبــي المركزي CNS (صِغَر الرأس microcephaly، وشلل الأعصاب القحفية) مع استعمال الوارفارين في أي مرحلة من الحمل ويُفتَرَض أن تكون بسبب النــزف داخل القحف.

ويمكن تدبير النــزف أو فَرط مضاد التخثُّر بوساطة الحالة السريرية والمعدَّل الطبيعي الدولي:[7]

- *النــزف المهدِّد للحياة أو للأعضاء الرئيسية.* يُنجَز العَكْس السريع للفعل المضاد للتخثر، إضافةً لتعويض الدم، برُكازة معقد البروثرومبين (تحتوي العوامل IX, II وX) وتُعطى وريدياً بمقدار 50 وحدة من العامِل IX لكل كيلو غرام من الوزن أو البلازما الطازجة المجمَّدَة.

عندما تقتضي الضرورة القيام بعكسٍ كاملٍ للفعل المضاد للتخثر anticoagulation، يعطى الفيتوميناديون phetome-nadione 5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء. وهذا يجعَل المريض حَروناً refractory تجاه مضاد التخثر الفموي (لكن ليس للهيبارين) لِحوالي أسبوعين. لذا يجب تقييم اختطار الخثار المُختَلَق هذا لكل مريض وقد يُقضى بعدَم قبوله عند بعض المرضى، ومثال ذلك، ذوي صمامات القلب البديلة. وينبغي إيقاف الوارفارين للنــزف الأقلّ وخامة. يمكن إعطاء الفيتوميناديون 0.5 - 2 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء عندما يكون التصحيح السريع للنسبة الطبيعية الدولية INR ضرورياً.

- *INR >7 لكن بدون نزف.* صَحِّح عبر إيقاف الورافارين، وإعطاء الفيتوميناديون 0.5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء إذا كان ذلك ملائماً.
- *INR 4.5-7.0. تَدَبَّر* بمنع إعطاء الورافارين لمدة 1 - 2 يوم ومن ثم مراجعة النسبة الطبيعية الدولية INR.
- *INR 2.0-4.5* (المجال العلاجي). ينبغي الاستقصاء الكامل للنــزف، ومثال ذلك، النــزف من الأنف، والنــزف من السبيل الهضمي أو الكلوي، فكثيراً ما يوجد سبب موضعي.

---

[6] في دراسة على 261 مريض تناولوا الوارفارين warfarin لمدة 221 سنة من إجمالي حياة المرضى، جرى التبليغ عن نــزف رئيسي عند 5.3% بعد سنة و10.6% بعد سنتين. Gitter MJ et al 1995 Mayo Clinic Proceedings 70: 275 – 733.

[7] استناداً إلى توصيات الجمعية البريطانية للدمويات.

سحب مضاد التخثر الفموي Withdrawal of oral anticoagulant. إن ميزان البيِّنة، هو أن السحب المفاجئ كمقابل للسحب التدريجي للمعالجة لن يُضيف بحد ذاته شيئاً إلى اختطار الانصمام الخثاري، لأنّ التخليق المُتجَدِّد لعوامل التجلّط الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K يستغرق بضعة أيام.

التآثرات Interactions. يجب أن يكون تضبيط مضاد التخثُّر الفموي دقيقاً من حيث المأمونية والنجاعة. وعندما يكون من الواجب استعمال دواء يُعَدِّل فعل الوارفارين، فينبغي رصد النسبة الطبيعية الدولية INR عدة مرات وضَبط جرعة الوارفارين في أثناء فترة تأسيس الدواء الجديد حتـــى الوصول إلى جرعة الوارفارين العلاجية الثابتة؛ نحتاج أيضاً إلى الرصد الحريص أثناء سحب الدواء المتآثر.

تُعَرِّف القائمة التالية، على الرغم من عدم شموليتها، تلك الأدوية التـــي ينبغي تجنبها، والأدوية يمكن استعمالها على نحو مأمون مع الوارفارين.

- *المسكنات Analgesics* تجنَّب إن أمكن، جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بما فيها الأسبرين (ما عدا احتشاء عضل القلب) بسبب تأثيرها المُهَيِّج للمخاطية المعدية وفعلها على الصفيحات. يُعَد الباراسيتامول مقبولاً، ولكن قد ترتفع الجرعات فوق 1.5 غرام/يوم قد ترفَع النسبة الطبيعية الدولية INR. يثبِّط البروبوكسيفين dextropro-poxyphen والمركبات التـــي تحويه، استقلاب الوارفارين، مثل co-proxamol، فينبغي تجنبها. ويُفضّل عنها الكوديين، وثنائي هيدروكودين والتوليفات مع الباراسيتامول، مثل co-dydramol.

- *مضادات المكروب Anitimcrobials* إن الآزتريونام aztreonam، والسيفاماندول، والكلورامفنيكول، والسيبروفلوكساسين، والكو-تريموكسازول، والإريثروميسين، والفلوكونازول، والإتراكونازول، والأكيتوكونازول، والمترونيدازول، والميكونازول، والأوفلوكساسين والسلفوناميدات (بما فيها الكو-تريموكسازول) تزيد التأثير المضاد للتخثر بآليات تتضمن التداخل مع استقلاب الوارفارين أو الفيتامين K. ويُسَرِّع الريفامبيسين والغريزيوفولفين استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي) فينقصان تأثيره. وقد تزيد مضادات المكروبات القوية الواسعة، الطيف، مثل التدابير المُستأصلة *للملويات البوابية Helicobacter* (راجع الفصل 31)، حساسية الوارفارين بإنقاصها للنبيت flora المعوي الذي يُنتج الفيتامين K.

- *مضادات الاختلاج Antuconvulsants* يُسَرِّع الكاربامازيين، والفيوباربيتال والبريميدون primidone استقلاب الوارفارين (التحريص الإنزيمي؛ ويُعَد تأثير الفنيتوين مُعايراً. أمّا الكلونازيبام وفالبروات الصوديوم فمأمونان.

- *مضادات اضطراب نظم القلب cardiac antiarrhythmics* يقوّي الأميودارون، والبروبافينون وربما الكينيدين تأثير الوافارين ويتطلّب ضبط الجرعة، آمّا الآتروبين، والايزوبيراميد disopyramide والليغنوكاين فلا تتآثر مع الوارفارين.

- *مضادات الاكتئاب Antidepressans* قد تُحَسِّن مثبطات إسترداد السيروتونين تأثير الورافارين ويُمكن استخدام مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات.

- *الأدوية المَعِدية المعوية Gastrointesinal drugs* تجنَّب السيميتيدين والأوميبرازول التـــي تثبط تصفية الوارفارين R، والسكرالفات sucralfat التـــي قد تُخلّ بامتصاصه. يمكن استخدام الرانيتيدين ولكن ينبغي ضبط النسبة الطبيعية الدولية INR عندما تكون الجرعة مرتفعة. وتُعَدّ معظم مضادات الحموضة مأمونة.

- *الأدوية الخافضة للشحوم Lipid-lowering drugs* تعزِّز الفيبرات fibrates وبعض الستاتينات التأثير المضاد للتخثُّر. ويُفَضَّل تجنُّب الكوليستيرامين لأنه قد يُخِلّ بامتصاص كلٍّ من الوارفارين والفيتامين K.

- *الهرمونات الجنسية Sex hormones and hormone antagonsts ومُناهِضات الهرمونات*. تزيد الإستروجينات تخليق بعض عوامل التجلط المعتمدة على الفيتامين K وتُفَضَّل مانعات الحمل البروجيستينية progestogen فقط. وتُحَسِّن ضواد الهرمون، أي الدانازول danazol، والفلوتاميد flutamide والتاموكسيفين tamoxifen من تأثير الوارفارين.

- *المُركِّنات ومُزيلات القلق Sedatives and anxiolytics* يمكن

استعمال البنـــزوديازيبينات.

مُناهضات أخرى للفيتامين K Other vitamin K antagonists يُعَدّ *الاسينوكومارول acenocoumarol* (النيكومالون nicoumalone) مشابهاً للوارفارين ولكنه قلمّا يُستخدم؛ يُطرح في البول دون تبدل غالباً (عمر النصف 24 ساعة). وقد استُبعدَت مضادات التخثُّر أي *الإندانديون indandione* عملياً بسبب الآثار الجانبية الأرجية غير المتعلّقة بالتخثُّر؛ لا يزال الفينينديون phenindione (عمر النصفي 5 ساعات) متاحاً ولكنه قليل الاستخدام أيضاً.

مضادات التخثُّر المباشرة المفعول: الهيبارين
Direct-acting anticoagulants: heparin

اكتُشفَ الهيبارين من قبل طالب الطبّ J.McLean، الذي يعمل في مدرسة Johns Hopkins الطبية عام 1916. فقد سَعى لتكريس عام لبحث فيزيولوجي حين انكَبَّ على دراسة "المادة الثرومبوبلاستيه thromboplastic (المُجَلّطه clotting) في الجسم". فوجد أن خلاصات الدماغ والقلب والكبد قد سَرَّعَت التجلُّط ولكن تَدَهوَرَت الفعالية أثناء التخزين. ولَمْ تفشَل خلاصة الكبد، التـــي حَفَظَها للمدة الأطوَل، في تسريع التجلُّط فحسب بل أخَّرَتْهُ فعلياً. وقد قال في بيانه وروايته الشخصية ما يلي:

بعد اختبارات أكثر وتحضير وجبات batches أخرى من فسفاتيد الكبد heparophosphatid، ذهبت صباح أحد الأيام إلى باب مكتب الدكتور Dr. Howell، وكنت واقفاً عند الباب (وكان جالساً في مقعده)، فقلت "دكتور Howell، لقد اكتشفتُ مضادَ الثرومبين antithrombin". لقد كانَ كثير الشكوك. لذلك طلبت من Deiner John Schweinhant، أن يجعل هرَّة تنـــزف في دورَق صغير مالئاً إياه بالدم، وحَرَّكته مع جميع وجبات batch الفسفاتيد الكبدي heparophosphatides، ووضعت هذا على طاولة مختبر الدكتور Howell وسألته أن يخبرنـــي متـــى يتجلَّط. ولَمْ يتجلَّطْ أبداً (لقد كان الهيبارين[8]).

الهيبارين هو عديد سكاريد مخاطي مُسلْفَت sulphated يوجد في الحبيبات الإفرازية للخلايا البدينة mast cells ويُحضَّر تجارياً من أحد أنواع النسج الحيوانية (من المخاطية المعوية للخنـــزير أو من رئة البقر بصورة عامة) لإعطاء مستحضرات تتبايَن في الوزن الجزيئي من 3000 – 30000 (الوسطي 15000). وهو أقوى حمض عضوي في الجسم ويحمل في المحلول شحنةً كهربية سالبة. وتُحَضَّر الهبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW) (وسطي الوزن الجزيئي 4000 – 6500) من الهيبارين المعياري بإحدى التقنيات الكيميائية وتحتوي المستحضرات التجارية (دالتيبارين dalteparin، إنوكسابرين enoxaprin، تينـــزابارين tinzaparin) على أجزاء/كسور fractions مختلفة تعْرِض حرائك دوائية مختلفة أيضاً.

طَرْز الفعل Mode of action. يعتمد الهبارين في فعله المضاد للتخثُّر على وجود سلسلة مفردة من بروتين سكري glycoprotein هو مضاد *الثرومبين antithrombin* (سابقاً مضاد الثرومبين III) في البلازما، وهذا المضاد المُثبِّط موجود طبيعياً لعوامِل التخثر المُنَشَّطة للمسلكين الداخلي intrinsic والشائع بما في ذلك الثرومبين والعامل Xa والعامل IXa (الشكل 1.28). ويُعَدّ مضاد الثرومبين مضاهئاً لِعَدَد من أفرد عائلة ضِد التريبسين الألفا–$_1$ α_1-antitrypsin لمثبطات البروتياز السيرينـــي serine protease inhibitors (السيربينات serpins). يرتبط الهيبارين عند إعطائه بالوريد بمضاد الثرومبين مما يؤدي إلى تثبيط سريع لإنزيمات البروتياز في مسلك التخثر. وبوجود الهيبارين يصبح مضاد الثرومبين أكثر فعالية وسرعةً (1000 مرّة تقريباً) إن التثبيط آنياً بالأساس. يُحَرِّض ارتباط الهيبارين بمضاد الثرومبين تبدُّلاً مُهايئاً في مضاد الثرومبين مما يحبس الهيبارين في مكان ما، بحيث يتبَعَهُ تفاعل سريع مع البروتياز المستهدف. يُنقص هذا التفاعل بدوره إلفة مضاد الثرومبين للهيبارين، مما يسمح للهيبارين بالافتراق عن مضاد الثرومبين/ معقد البروتياز وتحفيز تأثرات إضافية لمضاد الثرومبين/ بروتياز.

تكمن أهمية تثبيط العامل Xa في أنَّ هذا العامل خطوةٌ حاسمة في كلّ من نظاميّ التخثر الداخلي والخارجي وأن

[8] يُقدِّم Mclean بياناً آسِراً عن جهوده في شَقّ طريقة خلال المدرسة الطبية، واكتشافه الهيبارين في Mclean J1959 Circulation XIX: 75.

الهيبارين فعال بكميات صغيرة. وهذا يوفّر المعقولية لإعطاء جرعة هيبارين منخفضة للوقاية من تكوين الخثرة thrombus. وقد وجد على المستوى الجزيئي أن سَعَة capacity الهيبارين في تثبيط العامِل Xa تعتمد على متوالية سكاريد خماسي pentascchraide نوعية يمكن عزلها في أجزاء ذات وزن جزيئي وسطي 5000 (هيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMW heparins). وتثبِّط هذه الهيبارينات، أي LMW، العامل Xa بجرعة مشابهة للهيبارين المعياري ولكنها ذات فعالية مضادة للثرومبين قليلة جداً. هذه الأجزاء قصيرة جداً في تثبيط الثرومبين وهو الفعل الرئيسي للهيبارين التقليدي (وسطي الوزن الجزيئي 15000). يرتبط الفِبرين المتكوِّن في الدوران مع الثرومبين ويحميه من إزالة الفعالية بوساطة معقد الهيبارين - مضاد الثرومبين، مِمّا يوفّر تفسيراً إضافياً للحاجة لجرعات أكبر من الهيبارين لإيقاف إمتداد الخثرة أكثر منه تكوينها. ويُثبِّط الهيبارين أيضاً الثرومبين عن طريق مثبطات أخرى، ويُسَرِّع بالتراكيز الأكبر تفعيل البلاسمينوجين ويُثبِّط تكدُّس الصفيحات.

وفضلاً عن خواصه المضادة للتخثر، يُثبِّط الهيبارين تكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية ويكْتَنِفُ في تولُّد الأوعية angiogenesis. ويُثبِّط الهيبارين أيضاً مظاهر محدَّدة من الاستجابة الالتهابية؛ يتبين ذلك في البُرْء السريع من الالتهاب المصاحب لِخثار الوريد العميق عند إعطاء الهيبارين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمتَصّ الهيبارين بدرجة ضعيفة من السبيل المعدي المعوي، ويُعطى بالوريد أو تحت الجلد؛ يكون تأثيره سريعاً بعد وصوله إلى الدم. يرتبط الهيبارين مع بروتينات بلازمية عديدة ومع مقرات على الخلايا البطانية endothelial؛ يُؤخَذ من قبل خلايا الجهاز الشبكي البطانـي ويُصَفّى بعضه بالكلية. وبسبب هذه العوامل يبدو أن إزالة الهيبارين من البلازما تكتنف توليفاً لعمليات من الرتبة صفر والرتبة الأولى، بحيث يتبدَّل العمر النصفي للتأثير البيولوجي بطريقة غير متناسبة مع الجرعة، فيكون العمر النصفي 60 دقيقة بعد إعطاء 75 وحدة لكل كيلوغرام وحوالي 150 دقيقة بعد إعطاء 400 وحدة لكل كيلو غرام من الوزن.

تُعَد الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW أقلّ ارتباطاً بالبروتين وذات شاكلَة قابلة للتكهن من حيث علاقة الجرعة بالاستجابة عند إعطائها تحت الجلد أو بالوريد s.c. أو i.v.. وتمتلك أيضاً عمراً نصفياً أطوَل من مستحضرات الهيبارين المعياري.

رصد المعالجة بالهيبارين Monitoring heparin therapy. يُسيطر على المعالجة بالهيبارين عبر زمن الثرومبوبلاستين المُنشَّط جزئياً activated partial thromboplastine time (APTT) ويكون المجال العلاجي الأمثَل 1.5 - 2.5 ضعف الشاهد (ويُحبَّذ أن يكون APTT للمريض نفسه قبل المعالجة). أمّا الطريقة البديلة فهي قياس التركيز البلازمي للهيبارين باستعمال مقايسة مُضاد الـ Xa، وغايتها أن يكون التركيز العلاجي 0.1 - 1.0 وحدة/ميلّي لتر. لا تقوم الجرعات العلاجية للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW بإطالة زمن APTT، ولها حرائك دوائية قابلة للتكهُّن، ويمكن إعطاؤها باستعمال القِيَم الخوارزمية (الجبرية) المضبوطة مع وزن الجسم بدون الرصد المخبري. ويُمكِن استعمال مقايسة مضاد Xa عند الضرورة لقياس مستوى الهيبارين.

الجرعة Dose. *معالجة للخُثار الموطَد.* إنّ التدبير الوريدي الشائع بالهيبارين المعياري اللامُجتَزأ هو بُلْعَة bolus بالحقن الوريدي لحوالي 5000 وحدة (أو 10000 وحدة في الإنصمام الرئوي الوخيم) متبوعةً بمعدَّل ثابت بالتسريب الوريدي لحوالي 1000 - 2000 وحدة في الساعة. ويمكن بدلاً من ذلك إعطاء 15000 وحدة تحت الجلد s.c. كل 12 ساعة ولكن تكون السيطرة أقلّ اكتمالاً. ينبغي قياس APTT كل 6 ساعات بعد بدء المعالجة وإحكام معدَّل الإعطاء لإبقاء زمن APTT ضمن النسبة العلاجية المُثلى 1.5 - 2.5؛ ويتطلَّب ذلك قياسات يومية لزمن APTT ويفضل بين الساعة التاسعة والساعة الثانية عشرة (ظهراً) لأن التأثير المضاد للتخثُّر للهيبارين تبدّلات يوماوية.

أدَّت المُلائَمة (وكذلك المردود) في المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW إلى تبدُّلات منتشرة في المُمارسَة. يمكن معالجة المصابين بالانصمام الخثاري الوريدي

الحاد على نحو مأمون وفعّال بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatients. وقد أثبتَت الدراسات ذات النطاق الواسع أن معالجة المريض الخارجي المصاب بالخثار الوريدي العميق deep vein thrombosis (DVT) الحاد، بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي غير المنضبط بوزن الجسم المصحح يُعَدّ مأموناً وفعالاً وبمثابة معالجة المريض الداخلي inpatient بالجرعة المضبوطة من الهيبارين المعياري وريدياً[9،10،11]. وقد أكدَّت التجارب الإضافية مأمونية المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي ونجاعتها في الإنصمام الرئوي الحاد[12] وأنّه يمكن معالجة 80% من المرضى غير المختارين المصابين بالانصمام الخثاري، على نحو مأمون كمرضى خارجيين[13] outpatients.

الوقاية من الخُثار. ينبغي بعد العمليات أو بعد احتشاء عضل القلب إعطاء 5000 وحدة من الهيبارين غير المُجتَزَأ unfractionated تحت الجلد .s.c كل 8 أو 12 ساعة بدون رصد (هذه الجرعة لا تُطيل APTT)، أو إعطاء 10000 – 5000 وحدة تحت الجلد .s.c كل 12 ساعة بحالة الحمل مع الرصد monitoring (باستثناء النساء ذوات الصمامات القلبية البديلة إذ يَحْتَجنَ رصداً متخصِّصاً).

أصبحت الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي أدوية مُفَضَّلَة للوقاية أثناء الفترة المحيطة بالجراحة بسبب ملاءمتها. فهي فعالَة ومأمونة مثل الهيبارين اللامُجتَزَأ للوقاية من الخُثار الوريدي (راجع ما سبق). ويكفي الإعطاء مرة يومياً تحت الجلد، إذ يُعَدّ أمد تأثيرها أطوَل من أمد الهيبارين التقليدي ولا تتطلب رصداً مخبرياً. وتُعَدّ الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي فعالةً مثل الهيبارين المعياري على الأقل، للذبحة غير الثابتة (غير المستقرة) unstable angina، بالتوليف مع الأسبرين.

الآثار الضائرة Adverse effects. *يُعَدّ النــزف* المُضاعَفة complication الحادّة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين. وهو غير شائع ولكن يبدو أصحاب الوظيفة الكبدية أو الكلوية المُختلّة، والمصابين بالسرطانة carcinoma، ومن تجاوزوا 60 عاماً من العمر، أكثر إختطاراً. وتتصاحب نسبة 3<APPT مع زيادة احتمال النــزف 8 مرات.

يحدث نقص الصفيحات المُحَرَّض بالهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)، المُمَيَّز بالانصمامات الخُثارية الشريانيه والنــزف، عند حوالي 2-3% من المرضى المتناولين للهيبارين المعياري لمدة أسبوع أو أكثر (أقَلّ عند المرضى المتناولين للهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW). ويعزى ذلك إلى الضد الذاتــي autoantibody المُوَجَّه ضد الهيبارين المصحوب بالعامل الصفيحي 4، المسبِّب لتنشيط الصفيحة، ويشيع حدوثه مع الهيبارين المشتَق من رئة البقر. وينبغي الاشتباه بوجود HIT عند أي مريض يهبط تعداد الصفيحات لديه 50% أو أكثر بعد إعطاء الهيبارين، وعادةً ما يحدث بعد 5 أيام أو أكثر من بدء المعالجة (أو فوراً عندما يكون المريض قد تَعرَّض سابقاً للهيبارين). وقد يحتاج حوالي 30% من المرضى إلى البَتْر amputation أو قد يموتون.

ينبغي الاستبدال باستخدام داناباروئيد الصوديوم danapa-riod sodium، أو الهيرودين hirudin أو أرغاتروبان argatroban عند المصابين بنقص الصفيحات المحرَّض بالهيبارين HIT والخُثار البَيِّن. لا يجب البدء بالوارفارين حتــى إنجاز الفعل الملائم المضاد للتخثر بأحد هذه العوامِل وعودة تعداد الصفيحات إلى الطبيعي، إذ قد يحدث نَخَر للجلد أو تفاقم للانصمام الخثاري. ولا تُعَدّ الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي مناسبة، لوجود احتمال بتفاعل الضد antibody المتصالب cross-reactive.

قد يحدث *تخلخل العظم osteoporposis* ويتعلّق بالجرعة، ويمكن توقعُه مع جرعة 15000 – 30000 وحدة/يوم ولمدة 6 شهور. وأكثر ما يشاهد أثناء الحمل. أمّا الاختطار النسبــي لتخلخل العظم بسبب الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي

---

9 Levine M et al 1996 New England Journal of Medicine 334: 677-6814.

10 Koopman M M W et al 1996 England Journal of Medicine 334: 682-687.

11 The Columbus Investigators 1997 England Journal of Medicine 337: 657-662.

12 Simonneau G et al 1997 England Journal of Medicine 337: 663-669.

13 Lindmarker P, Holmstrom M 1996 Journal of International Medicine 240: 395-401.

LMW فلَمْ يوطَّد بعد.

تحدث تفاعلات فرط التحسُّس ونَخْر الجلد (المشابهة لما يحدث مع الوارفارين) ولكنها نادرة. وقد عُزِيَت الثعلبة alopecia العابرة إلى الهيبارين ولكن قد تنجم عن المرض الانصمامي الخثاري الذي أُعطي الدواء من أجله.

مُناهَضَة (تضاد) الهيبارين Heparin antagonism. تزول تأثيرات الهيبارين سريعاً إذ قلّما يتطلّب استعمال مُناهض antagonist باستثناء ما بَعد الإرواء خارج الجسم extracorporeal perfusion لجراحة القلب. يَعْكس *البروتامين protamine*، أي البروتين المُستَخْصَل من نطاف السمك، فعْل الهيبارين المضاد للتخثر عند الحاجة للمُناهَضَة. وتُعَدّ قوته الأساسية basic على قدر القوة الحمضية acidic للهيبارين، مما يشرح فعله العاجل. إن 1 غرام من سلفات البروتامين المحقونة وريدياً تستعدل حوالي 100 وحدة من الهيبارين المأخوذ من المخاطية mucosa (mucous) أو 80 وحدة من الهيبارين المأخوذ من الرئة؛ لكن هذا السلّم (الميزان) يتغيّر نزولاً عندما يعطى الهيبارين مسبقاً بحوالي 15 دقيقة. يمتلك البروتامين نفسه بعض التأثير المضاد للتخثُّر فيجب تجنُّب فرط الجرعات. ويجب أن لا تتعدّى الجرعة العظمى 50 ميلي غراماً. لا تُعرَف فعاليته عند المرضى المعالجين بالهيبارينات المنخفضه الوزن الجزيئي LMW.

شبيهات الهيبارين Heparinoids. إن داناباريناويد الصوديوم هو مزيج من أنماط عديدة من غليكوز أمينوغليكانات غير الهيبارينية المستخلَصَة من المخاطية المعوية للخنـــزير (84% سلفات الهيبارين). وهو مضاد تخثُّر فعَّال لمعالجة الخثار الوريدي العميق (DVT) وللوقاية عند المرضى المرتفعي الاختطار ولمعالجة المصابين بنقص الصفيحات المصاحب للهيبارين.

استعمالات مضادات التخثُّر

USES OF ANTICOAGULANTS

مرض الوريد Venous disease

الانصمام الخثاري الوريدي الناجز Established venous thromboembolism يستعمل مضاد التخثر للوقاية من امتداد الخثرة الموجودة، ريثما ينقص حجمها بتأثير الفعالية الطبيعية الحالّة للخثرة thrombolytic. ويقي الفعل القوي المضاد للتخثُّر من تشكل الخثرة الطازجة، التـــي تكون أميَلَ للانفصال والانصمام، لاسيّما إذا كانت في الأوردة الدانية الكبيرة؛ تُساعد أيضاً في إعادة أَسْتِقْناء الأوردة وتنظيف الصمامات الوريدية من الخثرة، ولذا ينبغي الوقاية من العواقب الطويلة الأمد مثل التورُّم swelling في الساق والتقرُّح الركودي stasis ulceration. أمّا مقَرّ الخثار ومداه فينبغي إنجازه بوساطة الفائق الصوت الوريدي venous ultrasound. ويمكن معالجة معظم المصابين بالخُثار الوريدي الدانـــي أو خثار وريد الربلة (بطة الساق) calf بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatient، ويُضبَط وفقاً للوزن ويُعطى مرةً أو اثنتين بحَسَب توصيات المُصَنِّعين. وينبغي الاستمرار لمدة 4 – 7 أيام إجمالاً وإلى حين تسوية علامات الخُثار (الحرارة، وتورُّم الطرَف limb). وينبغي أيضاً البدء بالوارفارين في الوقت نفسه مع الهيبارين. كما ينبغي معالجة مرضى الإنصمام الرئوي الأعراضي في المستشفى بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW أو بجرعة وريدية كبيرة من الهيبارين غير المُجتَزَأ (راجع ما سبق).

قد يكون الوارفارين ضرورياً عند المصابين بالخثار الوريدي العميق DVT التالي لِحَدَث مُؤرِّث precipitating (كجراحة تقويم العظم مثلاً orthopaedic)، ولمدة 6 أسابيع فقط إذا عادَ المريض إلى حركته الطبيعية وزالَ العامِل المؤرِّث. وينبغي أن يرتدي المريض جِراباً ضاغطاً مُحكماً جيداً لزيادة الجريان في الأوردة العميقة، وتمرين الساق وأن يُشَجَّع على الحركة حالَما يزول الانزعاج ويَقِلّ اختطار المعاودة مع مرور الوقت بعد الحَدَث البدئي. وتكفي المعالجة بمضاد التحلط لمدة 3 شهور في حالات الخثار الوريدي العميق DVT غير المصحوب بمضاعفات الخثرة الرئوية. ويشيع في الممارسة استمرار المعالجة من 6 إلى 12 شهراً بوجود بيِّنة على الصمّة الرئوية.

ويمكن استخدام المعالجة الحالّة للخثرة بالستروبتوكيناز streptokinase أو اليوروكيناز urokinase بالوريد من أجل الخثار المُهدِّد للحياة مثل الانصمام الرئوي الرئيسي مع نقص

الديناميكيات الدمويّة haemodynamics.

قد تنقذ المعالجة بمضاد التخثر الحياة في فرط ضغط الدم الرئوي الصُمّي الخثاري.

الوقاية من الخثار الوريدي Prevention of venous thrombosis. يُنقص مضاد التخثر الفموي اختطار الانصمام الخُثاري في حالات يوجد فيها اختطار خاص. بعد الجراحة مثلاً. ولَمْ تُقَرّ مضادات التخثر الفموية على نطاق واسع لخطورة النـــزف من جهة والجهد المبذول في استمرار السيطرة عليها من جهة ثانية. ولقد أظهَرَت تجارب كثيرة التأثير المحصّن للجرعات المنخفضة من الهيبارين (5000 وحدة كل 8 – 12 ساعة تحت الجلد) وحديثاً جداً للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW (بالجرعة المضبوطة – بوزن الجسم/أو بالاختطار) ضد خثار وريد الساق العميق. والحقيقة الهامة هي الاستهلاك الأقلّ من الهيبارين للوقاية من الخُثار مقارنةً مع ما يُستهلك لمعالجة الخُثار، لأن الهيبارين يعمل بتركيزه المنخفض على مرحلة باكرة من شلال cascade عوامل التخثُّر الذي يؤدي إلى تكوين الفبرين (انظر أعلاه).

يمكن استعمال جرعة منخفضة من الهيبارين اللامُجتَزأ أو الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي عند مرضى آخرين ذوي اختطار كبير كالانصمامات الناجمة عن المكوث الطويل في السرير وتقييد الحركة، مع السَكْتات المخية strokes، أو فشل القلب أو المرض الخبيث. وليس النـــزف العفوي بمشكلة مع هذه الطريقة من المعالجة المضادة للتخثر.

الدكسترانات المنخفضة الوزن الجزيئي (انظر لاحقاً).

المرض القلبي الوعائي Cardiovascular disease

احتشاء عَضَل القلب الحاد Acute myocardial infarction. يستعمل مضاد التخثر مع الهيبارين لإنقاص اختطار الانصمام الخثاري الوريدي، واختطار الصِمّات emboli وحجمها ولإنقاص الخثرات thrombi الجدارية عقب احتشاء عضل القلب الحاد.

ينبغي مراعاة *الفعل المضاد للتخثر الطويل الأمد* للوارفارين، للوقاية من الانصمام الخثاري لأي مصاب بضخامة الأذين الأيسر أو بانخفاض نِتاج القلب cardiac output أو بالرجفان الأذينـــي الانتيابـــي paroxysmal أو المُنْجَز/ الناجز (مع مرض صمام قلب أو بدونه). وحين لا يُعَدّ الوارفارين مناسباً، فقد يستبدَل باستعمال الأسبرين، إذ يقي من السكتة stroke عند المرضى المصابين بالرجفان الأذينـــي، ويُعتَقَد أنه أقلّ فعالية. قد يكون توليف الوارفارين مع الأسبرين، الذي كان يعتقد انه مضاد استطباب، قد يكون أعظم تأثيراً عند المصابين باختطار الانصمام. يُعطى الهيبارين لمدة ساعتين للمرضى بعد خضوعهم لرأب الوعاء angio-plasty.

ويستخدم الهيبارين، أو الأسبرين أو كلاهما للوقاية من احتشاء عضل القلب في الطور الحاد من الذبحة غير المستقرة (غير الثابتة) unstable angina.

الانسداد الشريانـــي المحيطي Peripheral arterial occlusion قد يقي الهيبارين من امتداد الخثرة ويُسَرّع إعادة الإستقناء recanalisation؛ ويشيع استخدامه في الطور الحاد عقب الخُثار أو الإنصمام embolism. ولا يوجد سبب لمعالجة لمرض الوعائي الإقفاري المحيطي بمضاد التخثر الفموي (راجع الأدوية المضادة للصفيحات، من أجل الوقاية).

الوقاية المضادة للتخثر الطويلة الأمد
Long-term anticoagulant prophylaxis

يجب أن يراعى قرار استعمال الوارفارين الطويل الأمد العوامل اللادوائية. ينبغي إخبار المريض باختطارات النـــزف، التـــي تتضمن ما يحدث بسبب تناول الأدوية الأخرى، وبعلامات النـــزف في السبيلين الهضمي والبولي. وينبغي أن يحمل جميع المرضى بطاقةً تشير إلى تناولهم لمضاد التخثر الفموي. وينبغي أيضاً حَجْب مثل هذه المعالجة عن المريض الذي لا يُعَدّ قابلاً للامتثال لُمتَطلّبات المداواة المنتظمة وفحص الدم. ويتعلّق وقوع المضاعفات النـــزفية مباشرةً مع مستوى الفعل المضاد للتخثر؛ يمكن الحصول على المأمونية والنتائج الجيدة فقط بالانتباه الشديد حتـــى التفاصيل. ينبغي رصد المعدل الطبيعي الدولي INR بفواصل لا تتجاوز 8 أسابيع عند

المرضى ذوي الجرعة المُحافِظَة maintenance الثابتة والأكثر احتمالاً عند المرضى ذوي النسبة الطبيعية الدولية INR غير المستقرّ.

الجراحة عند المرضى الذين يعالجون بمضادات للتخثر
Surgery in patients receiving anticoagulant therapy

قد يُسحَب الوارفارين من أجل *الجراحة الانتقائية elective surgery* قبل العملية بحوالي 5 أيام ويعطى بعد حوالي 3 أيام لاحقة عندما تبدو الحالات مناسبة؛ يمكن استعمال الهيبارين أثناء الفترة الإعتراضية تِلْك. فيُستبدَل باستعمال الهيبارين بتجريع كامِل لمدة 4 أيام قبل الجراحة، وتُعاوَد بعد 12 – 24 ساعة من العملية، عند المرضى ذوي الصمامات الميكانيكية البديلة prosthetic. يُعاد البدء بالورفارين عندما يستأنِف المريض تناوله الفموي. *للجراحة الطارئة Emergency surgery:* اتّبِع ما هو موجود في حالة النـــزف bleeding (راجع آنفاً). ومن أجل *قلع السن dental extractions:* يكفي حذف الوارفارين لمدة يوم أو يومين لضبط المعدل الطبيعي الدولي INR للحَدّ الأدنـــى من المجال العلاجي (ينبغي اختبار INR قُبيل الإجراء مباشرةً). ويمكن استئناف الجرعة الاعتيادية للوارفارين في اليوم التالي للقَلْع.

أمّا الأسبرين المأخوذ وقائياً من أجل الاضطرابات الصميّة الخثارية (انظر أدناه)، فمن الشائع إيقافه قبل أسبوعين من الإجراءات الجراحية الانتقائية elective والعودة من جديد عند إمكانية التناول الفموي.

مضادات استطباب المعالجة المضادة للتخثر
Contraindications to anticoagulant therapy

تتعلّق كثيراً مضادات الاستطباب (موانع استعمال) بالحالات التـــي تميل إلى النـــزف، وهي نسبية أكثر منها مُطْلَقَة، وتجري موازنة للمخاطر كَمُقابِل للمنافع المحتملة. تتضمَّن مضادات الاستطباب ما يلي:

- *السلوكية behavioral:* عدم القابلية أو معاندة التعاوُن، والاعتماد على الكحول.
- *العصبية:* السكتة المخية stroke في خلال 3 أسابيع، أو جراحة الدماغ أو العين.
- *التغذوية Alimentary:* القرحة الهضمية الفعالة والداء المعوي الالتهابـــي النشيط، ودوالي المريء oesophageal varices، وتليف (تشمع) الكبد غير المُعاوَض.
- *القلبية الوعائية Cardiovascular:* فرط ضغط الدم الوخيم غير المسيطر عليه.
- *الكلوية Renal:* إذا كانت وظيفتها مُختَلّة جداً.
- *الحمل Pregnancy:* تُعَدّ متلازمة الوارفارين الجنينية في بداية الحمل خطرة وقد يسبب النـــزف موت الجنين في أواخر الحمل.
- *الدموية Haematological:* اضطراب النـــزف الموجود مسبقاً.

الأدوية المضادة للتخثر المستجدّة
Emerging anticoagulant drugs

تنظُر الإستراتيجيّات الحديثة إلى تطوير مواد تعمل على مقرات مختلفة من شلاّل التخثر وإلى عوامل تثبط الثرومبين، أو تمنع توليد الثرومبين، أو تحصر بدء عملية التخثر أو تُحَسِّن الفعل الداخلي المنشأ المضاد للتخثر والذي وَصَل إلى الميدان السريري.

نُظُم الإيتاء الجديدة، التـــي تستخدم الحموض الأمينية التخليقية (مثل SNAC) لتسهيل الامتصاص، تسمَح بالإعطاء الفموي للهيبارينات اللامُجتَزَأة أو المنخفضة الوزن الجزيئي بحيث تكفي لإطالة APTT. وتُعَدّ هذه النُظُم قيد التقييم.

مثبطات الثرومبين المباشرَة تزيل فعالية الثرومبين المرتبط بالفبرين مِمّا يعزِّز إمتداد الخثرة (على عكس الهيبارين الذي يعمل على نحو غير مباشَر من خلال مضاد الثرومبين) كما يلي:

الهيرودين hirudin، عديد ببتيد معزول أصلاً من الغدد اللعابية *للعلق الطبـــي Hirudo medicalis*، يُنتَج الآن بتكنولوجيا التأشيب recombinant technology. وهو مثبط قوي ونوعي للثرومبين الذي يُكَوِّن معه معقداً متعذّر العكس تقريباً. وغالباً ما يُصَفّى بالكليتين وعمره النصف 40 دقيقة بعد إعطائه بالوريد. ولا يتوافَر دِرياق antidote للمريض النازِف. ويستخدَم بنجاح عند المصابين بنقص الصفيحات المُحَرَّض بالهيبارين (HIV)، وللوقاية من الخثار thrombopro-

phylaxis عند رأب مفصل الورْك الإنتقائي، والذبحة غير المستقرة واحتشاء عضل القلب.

البيفاليرودين ***bivalirudin*** يُعَدّ مُثَبِّطاً للثرومبين نصف تخليقي ثنائي التكافؤ يحتوي مضاهئاً للنهاية -C من الهيرودين hirudin؛ وهذا يرتبط بالثرومبين ولكنَّ إلفته أقل، ويُسَبب تثبيطاً عابراً فقط ولذا قد يكون أكثر مأمونية. ويستخدَم عند المرضى الخاضعين لرأب الوعاء التاجي coronary angioplasty.

الأرغاتروبان ***argatroban***، المشتق لحمض الكربوكسيليك، يرتبط على نحو غير تساهُمي noncovalently بالمقر الفعال من الثرومبين ويُعَدّ بديلاً فعّالاً للهيبارين عند المصابين بنقص الصفيحات المحرَّض بالهيبارين HIT.

العوامل الأخرى ذات الانتقائية العالية في التطور السريري تتضمَّن مُحصِرات العوامل التالية:

العامل *IXa*، وهو العامل الضروي لتضخيم شلال التخثُّر (بإحصار المقر الفعّال للعامل IXa أو إحصار الأضداد الوحيدة النسيلة monoclonal تجاه هذا العامل)،

العامل *VIIa/ طريق العامل النسيجي*، وهي خطوة بدء التخثُّر [عثبط طريق العامل النسيجي tissue factor pathway inhibitor (TFPI) المأشوب recombinant المضاهئ للمثبط الطبيعي]،

العامل *X* أو *Xa* وتثبيط العامل VIIa ضمن معقد VIIa/العامل النسيجي (بوساطة NAPc2، وهو ببتيد مأشوب recombinant من مضاد تخثر من الدودة الممسودة nematode anticoagulant peptide.

نظام حلّ الفبرين (حلّ الخثرة)

Fibrinolytic (thrombolytic) system

لا يتطلَّب حفظ الجهاز الوعائي سالماً أن يكون الدم قادراً على التخثُّر فحَسْب، بل ينبغي أيضاً وجود آليّة لإزالة منتجات التخثُّر عندما تخدم غايتها في إيقاف التسرُّب الوعائي. وهذه هي وظيفة نظام حَلّ الفِبرين، وتظهر ملامحه الأساسية في (الشكل 2.28).

يعتمد النظام على تكوين إنزيم *البلازمين* ***plasmin*** الحالّ للفبرين من طليعته البروتينية، أي *مولّد البلازمين* ***plasminogen*** في الدم. ويرتبط مولد البلازمين أثناء عملية التخثر بمقرات نوعية على الفِبرين. وفي الوقت نفسه تُطلَق المنشِّطات الطبيعية لمولد البلازمين، أي منشِّط مولد *البلازمين النسيجي* ***tissue plasminogen activator (tPA)*** *واليوروكيناز* ***urokinase*** من الخلايا البطانية والخلايا النسيجية الأخرى وتعمل على مولّد البلازمين لتكوين البلازمين. والنتيجة أن يأخذ تكوين البلازمين دوره موضعياً فقط على سطح الفِبرين وليس ضمن الدوران عامةً، إذْ يحدث نزع فِبرين منتشر مِمّا يُنقِص آلية التخثر عامةً. ولمّا كان الفبرين هو هيكل الخثرة، فإن ذوبانه يلغي حدوث الجلطة clot.

يمكن لِحالاّت *الفبرين* ***fibrinolytics*** (حالاّت الخثرة thrombolytics) أن تزيل الخثرات المُنحَزِة وكذلك الصمّات emboli. ويمكن لمثبطات نظام حلّ الفبرين (مضادات *انحلال الفبرين* ***antifibrinolytics***) أن تكون ذات قيمة في حالات النـزف الواضح وخاصة الحالات المُميَّزة بانحلال الفبرين الزائد fibrinolysics.

الأدوية التـي تعزّز انحلال الفبرين

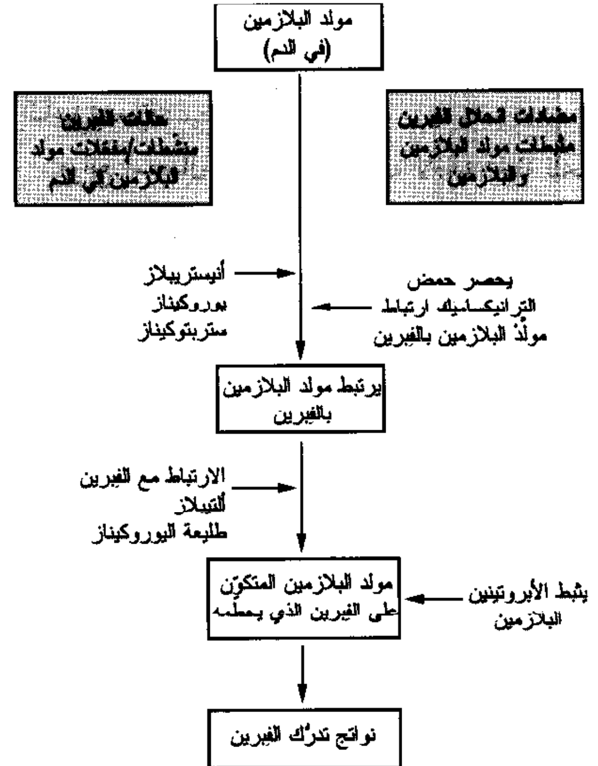
DRUGS THAT PROMOTE FIBRINOLYSIS

إنّ التطبيق الهام للأدوية الحالّة للفبرين هو إذابة الخثرات من الشرايين التاجيّة المسدودة على نحو حادّ، ولذا يُعاد التزويد الدموي لعضل القلب الإقفاري ischaemic، ويجري الحَدّ من النَخر necrosis ويتحسَّن المآل (الإنذار) prognosis. أما الأسلوب فهو إعطاء منشط مولد البلازمين وريدياً بالتسريب infusion أو بحقن بُلعة bolus بغية زيادة تكوين إنزيم البلازمين الحالّ للفبرين. وتتضمن منشطات مولّد البلازمين المتاحة حالياً ما يلي:

الستربتوكيناز Streptokinase هو بروتين مشتق من المكورات العقدية streptococci الحالّة للدم -β: ويُكوِّن معقداً مع مولد البلازمين (المرتبط بالفبرين على نحو مُقَلْقَل) إذ يحوِّل مولد البلازمين إلى بلازمين. ويسبب إعطاؤه السريع جداً هبوطاً مفاجئاً في ضغط الدم. عمر النصف 20 دقيقة.

الأنيستريبلاز Anistreplase (مركَّب مفعِّل/منشِّط للبلازمينوجين ستربتوكيناز أنيزوليت anisoylated, plasminogen streptokinase activator complex, APSAC) هو مركب/معقد ستربتوكيناز – مولد البلازمين (راجع ما سبق) الذي يكون فيه مركز الإنزيم الذي يحوِّل مولد البلازمين إلى بلازمين محصَّناً من نزع الفعالية، مِمّا يطيل مفعوله.

العمر النصفي 70 دقيقة. وغير متاح في بعض الدول.



الشكل 2.28: نظام حلّ الفِبرين في الدم.

اليوروكيناز Urokinase يُصنَع من الكلية الجنينية في مزرعة نسيجية، وهو منشِّط/مفعِّل مولّد البلازمين. العمر النصفي 15 دقيقة.

لا يمتص الستربتوكيناز، والأنيستريبلاز واليوروكيناز جيداً عبر خثرات الفِبرين وتُدعى *لا إنتقائية – الفبرين non-fibrin-selective*. وهي تحوِّل مولد البلازمين إلى بلازمين في الدوران، مِمّا يستنفد مولد الفِبرين fibrinogen البلازمي ويحرِّض حالة نقص تخثر عامة. ولا يُنقص ذلك من قوهَا الموضعية الحالّة للخثرة ولكنه يزيد اختطار النـــزف.

طليعة اليوروكيناز المؤشبة Recombinant prourokinase، كما يوحي اسمها، تُنتَج بوساطة تكنولوجيا الدنا المأشوب recombinant DNA؛ وتتحول إلى يوروكيناز بارتباطها مع الفِبرين. ويبلغ العمر النصفي 7 دقائق.

الألتيبلاز Alteplase (rt-PA) (العمر النصفي 5 دقائق) هو نمط مُنَشِّط لمولد البلازمين ينتج من تكنولوجيا الدّنا DNA المأشوب. ويُعَدّ *الريتيبلاز reteplase* (العمر النصفي 15 دقيقة) بروتينياً بشرياً مأشوباً آخراً.

تُعد طليعية اليوروكيناز المأشوبة والألتيباز من الأدوية *فبرينية الانتقاء fibrin-selective*، يرتبطان بقوة مع الفِبرين، ويستطيعان إذابة الخثرات الهرمة aging أو المقاومة للانحلال بطريقة أفضَل من العوامل اللافبرينية الانتقاء. هذه الأدوية أقل مَيلاً لإحداث اضطراب تخثر في البلازما، أي إنها انتقائية للخثرات.

استعمالات الأدوية الحالة للخثرة
USES OF THROMBOLYTIC DRUGS

حلّ الخثرة الشريانية التاجية
Coronary artery thrombolysis

(راجع أيضاً الفصل 23)

توقيت الإعطاء Timing of administration. كلّما كان إعطاء حالّ الخثرة مبكراً تأتـــي النتيجة أفضل. تُعَدّ المعالجة المُستهلّة أثناء الساعات الثلاثة الأولى من البدء ذات غاية واقعية ولكن حلّ الخثرة بعد 12 ساعة لا يزال جديراً بالدراسة. والمنفعة مدهشةٌ جداً عند المصابين باحتشاء عضل القلب الأمامي المعالَج في خلال 4 ساعات من البدء onset.

يمكن إعطاء الأنيستريبلاز anistreplase بالوريد في خلال 4 – 5 دقائق (ولذا فهو سهل جداً خارج المستشفى)؛ يدوم تأثيره لمدة 6 – 9 ساعات. ويجري التسريب الوريدي طبيعياً للعوامل الأخرى على مدى 1 – 3 ساعات، حيث تُعطى الجرعة باكراً في هذه المدة. ويعطى الريتيبلاز reteplase كَبَلْعَة مزدوجة تفصل بينهما 30 دقيقة.

إنقاص معدّل الوفيات Reduction in mortality (انظر أيضاً احتشاء عضل القلب، الفصل 23). توجد الآن بيِّنة راسخة على أن الستربتوكيناز، والألتيبلاز والريتيبلاز تُنقِص

معدل الوفيات مع تواتر مقبول للآثار الضائرة[14]. ولا تُظهِر المقارنات بين هذه الأدوية مزيّةً إنقاذية لواحدٍ منها على الآخر فيما يتعلق بالبُقيا[16,15] survival. يُنقِص كلٌّ من الستربتوكيناز ومنشِّط مولّد البلازمين النسيجي t – PA معدل الوفيات بحوالي 25% عندما يستخدَم منفرداً ولكن تصبح النسبة 50% 40 – عند استخدام أحد هذين العاملين مع الأسبرين[17] الذي يُنقِص وقوع عودة الإحتشاء reinfarction. ويبدو أن مَنْ كان عمرهم أقل من 75 عاماً يكسبون كثيراً من تبخر الخثرة ولكن العمر "الفيزيولوجي" أكثر أهميّة من العمر الزمنـــي.

قد تُعقّد السكتة stroke فشل القلب وعادةً ما تُعَدّ صُمِّيَّة embolic، إذ يتصاحب وقوعها مع مدى احتشاء عضل القلب. تشير البيِّنة[18] إلى أنّ توليف حالّ الخثرة مع الأسبرين يخفِض الاختطار الإجمالي للسكتة، ربما بالحَدّ من حجم الاحتشاء، أو بإنقاص النوبات episodes الصميّة الخثرية، أو بكلٍّ منهما.

قد يكون حلّ الخثرة قيِّماً أيضاً في الذبحة غير المستقرة المستديمة ولاسيما عندما يُثبِت تصوير الشرايين arteriography وجود خثرة ملموسة في الشرايين التاجية.

الآثار الضائرة Adverse effects. إنّ *النـــزف* هو المضاعفة الأهم، وعادةً ما يحدث في الآفة الوعائية، مثل مقر الحقن، إذ إنّ المعالجة الحالّة للفبرين لا تُمَيِّز بين الصمّة غير المرغوبة والسدادة الإرقائية المفيدة. وإذا ما اتبعت تعليمات موانع الاستعمال فإن وقوع النـــزف الوخيم الذي يتطلب نقل الدم يكون أقلّ من 1%. وقد يحدث الغثيان والقيء.

الصُمّات الدقيقة المتعددة multiple microemboli من تفتُّت الخثرة الموجودة سابقاً في أي مكان من الجهاز الوعائي قد تهدد الحياة؛ غالباً ما تُوَصِّل حدوث الأذين الأيسر المتضخّم، أو أُم الدم eneurysm البطينية أو الأبهرية aortic.

اضطرابات نظم القلب cardiac arrhythmias تنتج من إعادة إرواء النسيج المُقفِر ischaemic. وتتبايَن هذه في نمطها وغالباً ما تكون عابرة، وهو العامِل الذي قد يؤثّر في قرار المعالجة من عدمه.

الأرجية Allergy. يُعَدّ الستربتوكيناز والأنيستريبلاز anistreplase من العوامل المُستضدِيّة antigenic وقد تحدُث تفاعلات تأقيّة مع الطفح، والشرى ونقصان ضغط الدم لِمعظم الناس الذين يمتلكون أضداد antibodies المكورات العقدية streptococci الجائلة. وتستديم الأضداد بعد التعرّض لهذه الأدوية، فينبغي تجنُّب معاودة استخدامها بين 5 أيام و12 شهراً إذ إنّ الجرعة الموصى بها قد لا تتغلّب على المقاومة المناعية لتفعيل/تنشيط مولّد البلازمين.

موانع استعمال مضادات استطباب الأدوية الحالّة للخثرة (راجع احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

حَلّ الخثرة غير التاجية Noncoronary thrombolysis

الانصمام الرئوي Pulmonary embolism. يُعَدّ حلّ الخثرة سَبقاً علاجياً للهيبارين في تفريج الأوردة المسدودة المثبتة إشعاعياً. في حين أن نقصان معدل الوفيات في استخدام كهذا، وعدد الحالات المُبَلَّغ عنها بالتقارير من التجارب السريرية لحالاّت الخثرة غير كافية لتوفير برهان احصائي استنتاجي. ولا يوجد انطباع قوي على أنّ حلّ الخثرة ينفع عندما يتصاحب الانصمام الرئوي مع علامات عدم المعاوضة الديناميكية الدموية (ارتفاع ضغط الوريد الوداجي jugular، ومعدل النبض أكثر من 100 ضربة/دقيقة، والضغط الانقباضي أقل من 100 ميلي متر زئبق، ونُقصان التشبُّع بالأكسجين الشريانـــي). يمكن تسريب الالتيبلاز alteplase 100 ميلي غرام على مدى ساعتين، ويتبعه التسريب الوريدي للهيبارين.

خُثار الوريد العميق Deep vein thrombosis. يمكن تبرير حل الخثرة عندما تكون الأوعية المصابة دانية واختطار الانصمام الرئوي مرتفعاً. ويمكن إنجاز حَلّ كاملٍ لحوالي 50% من الحالات المعالَجة في خلال 7 أيام من البدء.

قد يُؤخَذ حَلّ **الخثرة الشريانية الإنسدادية Arterial occlusion** المجموعي أو الموضعي بالحسبان من أجل الانسدادات الشريانية القاصية distal عن الشريان المأبضيء

Carins J A et al 1992 Chest 102 (Suppl): 482s-507s [14]
The International Study Group 1990 Lancet 336: 71-75 [15]
ISIS-3 Collaborative Group 1992 Lancet 339: 753-770 [16]
Carins J A et al 1998 Chest 114: 634s-657s [17]
ISIS-2 Collaborative Group 1988 Lancet 2: 349-360 [18]

popliteal (يُعَدّ استئصال الخثرة thrombectomy الأسلوب العلاجي الاعتيادي للانسداد الذي لم يتجاوز 24 ساعة والداني proximal أي القريب من هذا المقرّ). يَحُلّ الستربتوكيناز بالوريد حوالي 80% من الانسداد عندما يبدأ التسريب خلال 12 ساعة، وحوالي 60% إذا تأجَّل حتى 3 أيام.

السكتة الإقفارية Ischaemic stroke. تُعَدّ البيِّنة واهية عن المنفعة وقد أظهرت معظم التجارب زيادة في معدل الوفيات القصيرة الأمد عند المرضى المعالجين بحالّ للخثرة.

ويمكن مراعاة حلّ الخثرة أيضاً للخثار العيني ocular (يوروكيناز) وللتحويلات الشريانية الوريدية shunts الخُثارية (الستربتوكيناز).

الأدوية الواقية من الانحلال الفبريني DRUGS THAT PREVENT FIBRINOLYSIS

مضادات انحلال الفبرين antifibrinolytics تفيد في العديد من الاضطرابات النزفية.

حمض الترانيكساميك tranexamic acid يثبط بأسلوب تنافسي ارتباط مولد البلازمين وt-PA بالفبرين ويحصر بطريقة فعالة تحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين (الذي يسبِّب إذابة الفبرين)؛ وهكذا يتأخَّر انحلال الفبرين. يُطْرَح هذا الدواء في البول بدون تبدُّل بعد حقن بُلْعَة وريدية منه؛ عمره النصفي 1.5 ساعة. ويمكن إعطاؤه فموياً أيضاً أو موضعياً.

إن الإستطباب الرئيسي لحمض الترانيكساميك هو الوقاية من حالة النزف المُفرط البلازمين في الدم hyperplasm-inaemic الناتج عن تضرُّر نسُج معينة غنية بمنشِّط/مفعِّل مولّد البلازمين، ومثال ذلك، بعد جراحة البروستاتة، واستئصال اللوزتين tonsillectomy، والاستئصال المخروطي لعنق الرحم uterine cervical conisation، وغزارة الطمث menor-rhagia، سواءً الأوَّليّ، أو المُحَرَّض بأداة داخل الرحم مانعة للحمل. وقد يُنقِص حمض الترانيكساميك أيضاً النزف عقب الرضح trauma العيني وعند المصابين بالناعور haemophiacs وبعد قلع السن حيث يُستَخدَم طبيعياً بالتوليف مع الديزموبريسين desmopressin. يَنْفَع الدواء بعض المصابين بالوذمة الوعائية الوراثية hereditary ربما بمنع التفعيل/التنشيط اللامضبوط المُحَرَّض باللازمين، لنظام المتمّمة complement المُمَيِّز لهذه الحالة. قد يكون حمض الترانيكساميك قيمًّا في نقص صفيحات الدم (المجهول السبب أو التالي للمعالجة الكيميائية السامة للخلية) لإنقاص اختطار النزف بوساطة تثبيط عدم ثبات الانحلال الفبريني الطبيعي للسدادات الصفيحية platelet plugs الصغيرة؛ ولذا تقلّ الحاجة إلى نقل الصفيحات. ويمكن استخدامه أيضاً من أجل فرط جرعة العوامل الحالّة للخثرة.

تُعَد الآثار الضائرة نادرة ولكنها تتضمَّن الغثيان، والإسهال وأحياناً كثيرة نقص ضغط الدم الإنتصابي. وهو مضاد استطباب عند المصابين ببيلة الدم haematuria حيث يمنع حَلّ الجلطة clot في السبيل البولي مِمّا يسبب "مغص الجلطة clot colic".

الأبروتينين aprotinin هو مثَبِّط موجود طبيعياً للبلازمين وللإنزيمات الأخرى الحالّة للبروتين proteolytic الذي يستعمل للحَدّ من النزف عقب جراحة القلب المفتوح مع دوران الدم خارج الجسم، ولمعالجة النزف المهدِّد للحياة بسبب الجراحة المصحوبة بفرط بلازمين الدم للأورام الخبيثة أو المعالجة الحالّة للخثرة أو عند طائفة شهود يهوه Jehovah's wittnesses[19].

ويجب إعطاؤه داخل الوريد أو موضعياً.

الصفيحات Platelets

تدعم الصفيحات الإرقاء بثلاث طرق: الأول بالالتصاق على الكولاجين المكشوف لِتكوِّن حائلاً مادياً في مقرّ الإصابة الوعائية؛ والثاني بتسريع تفعيل/تنشيط بروتينات التخثر، وأخيراً بإطلاق محتويات حبيبات granule التخزين التي تُعَزِّز تضيُّق الأوعية والتئام الجرح.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

لا تلتصق الصفيحات الجائلة "المرتاحة resting" على

[19] طائفة دينية تُعارض نقل الدم على أسس كتابية/توراتية scriptural.

البطانة endothelium السليمة أو على بعضها، ولكن عندما يتصدّع جدار الوعاء فإنها تتفاعل في هذا المَقَرّ بأربع خطوات هي: الإرتكاز، الانتشار، الإفراز والتكدّس aggregation.

1. إن إنكشاف مكونات المطرس (matrix) تحت البطانية subendothelial ولاسيما الكولاجين يؤسس إرتكاز attachment الصفيحة الذي يُنجَز بوساطة عامل فون فيليبراند von Willebrand.
2. يسمح تبدّل شكل الصفيحات المرتكزة، وامتدادها أي انتشارها على طول الليفات fibrils بتماسّات مُحْكَمَة وعديدة مع المطرس matrix وإطلاق *الثرومبوكسان A2- (TXA2) وثنائي فسفات الأدينوزين (ADP)* بالوقت نفسه ممّا يُعاوِد الكرَّة بصفيحات إضافية.
3. تُحفِّز الناهضات agonists في البيئة المِكْرَوِيَّة أيضاً إفراز محتويات حبيبات التخزين داخل الخلوية ممّا يُفَعِّل الصفيحات الجائلة وتضيُّق الوعاء (يتضمن البروتينات، والإنزيمات، ومثبطات الإنزيمات، والببتيدات الفعالة على الأوعية vasoactive وغيرها والعوامِل التـــي تشارك في عملية التخثر) ونقل الفسفوليبيدات المشحونة سلباً إلى السطح الخارجي من الغشاء البلازمي مما يوفِّر مقر ارتباط لبروتينات التخثُّر (الفعالية المعروفة "بالعامل الصفيحي 3").
4. تتآثر هذه الصفيحات مع بعضها وتتكدَّس بالارتباط مع الفِبرِينوجين أو الفِبرين على السطح عن طريق البروتين السكري glycoprotein (GP) *IIb/IIIa* (intergrin $_{IIb}\beta_3$) لتكوين سدادة فعالة في سدّ الوعاء المصاب والذي يتحقق بوساطة الفبرين المتصل تصالبياً cross.

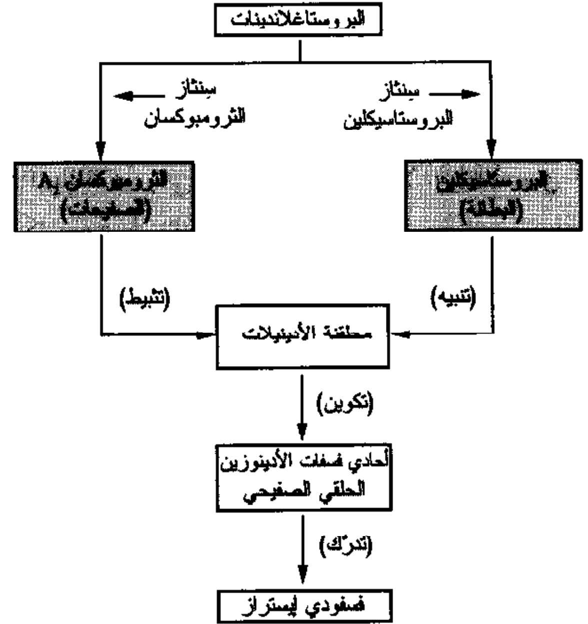
ويُشاهَد النظام الذي يُمَكِّن الصفيحات من التمييز بين البطانة السليمة والمتضرِّرَة على نحو مُبَسَّط في (الشكل 3.28). ينبغي دراسة استمرارية هذا النظام بما يتصل بالمبيان diagram العام للإيكوسانويدات eicosanoids في الفصل 15.

الآليات الصُفيحية Platelet mechanisms

إن آلية تحوُّل الصُفيحة المُرتاحة resting الجائلة بحرِّيَة (المحاطة "بالفِبرينوجين والتـــي تشقّ" طريقها في الدوران) إلى صفيحة ملتصقة صارَت هدفاً شائعاً لتطوير الدواء. ولا يحدث تكدُّس الصفيحات بوجود المحافظة على التهايؤ المُرتاح resting conformation للبروتين السكري GPIIb/IIIa وبوجود الكَبْح للعوامل العديدة الخارجية والداخلية لإشارات signals التفعيل.

1. يؤدي أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي Cyclic AMP دوراً رئيسياً. فالتراكيز المرتفعة داخِل الـــAMP- الحلقي تثبِّط التصاق الصفيحة، وتكدّسها وإطلاق المواد الفعّالة (راجع ما سبق) أمّا التراكيز المنخفضة فلها تأثيرات معاكسة.
2. تخضع كمية أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP ضمن الصفيحات للسيطرة الإنزيمية، فهو يتكون بفعل مُحَلْقِنَة الأدينيلات adenylate cyclase ويتدَرَّك بوساطة الفسفودي إستراز phosphodiesterase.
3. يُنَبَّه تكوين محلقنة الأدينيلات الصفيحية بدوره بالبروستاسيكلين (من البطانة، ويدعى أيضاً بالبروستاغلاندين PGI_2) ويتثَبَّط بالثرومبوكسان A_2 (من ضمن الصفيحات، ويدعى أيضاً TXA_2). ولذا يخفض فِعْل الثرومبوكسان A_2 تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ويُعَزِّز التصاق الصفيحة؛ يزيد البروستاسيكلين تركيز أحادي فسفات الأدينوزيـــن الحلقي cAMP فيمنع التصاق الصفيحة.
4. يُشتق البروستاسيكلين والثرومبوكسان $-A_2$ من حمض الأراشيدونيك وهو أحد مكوِّنات جدران الخلية، لكل من الصفيحة والخلايا البطانية. يقوم السيكلوأكسيجيناز (COX، سنثاز البروساغلاندين PGH)، وهو إنزيم موجود في الخلايا عند مقرين اثنين، بتحويل حمض الاراشيدونيك إلى بيروكسيدات داخلية حلقية cyclic endoperoxides الذي يتابع استقلابه بوساطة سِنثاز البروستاسيكلين إلى بروستاسيكلين في البطانة endothelium، وبوساطة سنثاز الثرومبوكسان إلى ثرومبوكسان $-A_2$ في الصفيحات وهكذا يتكوَّن البروستاسيكلين على نحو رئيسي في البطانة في حين يتكوَّن الثرومبوكسان $-A_2$ على نحو رئيسي في الصفيحات.
5. تُعَدّ هذه الفروق في البروستاغلاندينات المُخَلَّقة في البطانة والصفيحات هامة. إذ لا تفعّل البطانةُ الوعائيةُ السليمةُ

الصفيحات بسبب التركيز المرتفع للبروستاسيكلين في البطانة. وتحتوي النسج تحت الباطنة subintimal قليلاً من البروستاسيكلين وتلتصق الصفيحات فوراً بتأثير الثرومبوكسان -A_2 وتتكدّس عند أي تصدّع في الباطنة intima. ولا تُولّد اللبنات العصيدية atheromatous البروستاسيكلين ممّا يوضّح التصاق الصفيحة والخُثار في هذه المقرات.



الشكل 3.28: البروستاسيكلين، الثرومبوكسان وتشكُّل أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي الصفيحي

6. تُنتج الخلايا البطانية أيضاً أكسيد النيتريك الذي يزيد مستويات أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي cyclicGMP في الصفيحات ليثبط التفعيل ويوجد على سطوحها أسيتوز ثنائي فسفات الأدينوزين aceto-ADPase (CD 39) الذي يستقلب ثنائي فسفات الأدينوزين ADP قبل أن يسبب تفعيل الصفيحة.

تعمل مثبطات أو مفعّلات تكدّس الصفيحات على نحو مباشر أو غير مباشر بتبديل معدّل تكوين أو تدرّك أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي الصفيحي. وتُعيِّن التراكيز الموضعية لهذه المواد فيما إذا كانت عملية التصاق الصفيحة، أي تكدسها، تحدث أم لا.

الأدوية التي تثبط فعالية الصفيحات (الأدوية المضادة لتكدُّس الصفيحات)

DRUGS THAT INHIBIT PLATELET ACTIVITYC (ANTIPLATELET DRUGS)

(راجع أيضاً احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

الأسبرين Aspirin (حمض أستيل الساليسيليك) يؤستِل السيكلوأكسيجيناز COX ولذا يزيل فعاليتها، وهذا الإنزيم مسؤول عن الخطوة الأولى في تكوين البروستاغلاندينات، تحوُّل حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين H_2. وباتباع المِبيان diagram في الفصل 15 (الشكل 1.15) يُمكن للأسبرين أن يمنع تكوين كلٍّ من الثرومبوكسان -A_2 (TXA_2) والبروستاسيكلين (PGI_2). وتُعَد أستَلة acylation الـــ COX متعذّرة العكس، ولَمّا كانت الصفيحة غير قادرة على تخليق إنزيم جديد، لذا تُفقَد فعالية COX على نحو متعذّر العكس إلى مدى عمرها (8 – 10 أيام). ويترَكّز الاهتمام العلاجي بالتأثير المضاد للتخثر للأسبرين على فَصْل تأثيراته على تكوين الثرومبوكسان A_2 والبروستاسيكلين، وهذا ما يمكن إنجازه باستخدام جرعة *منخفضة*. وهكذا يكفي 75 – 100 ميلي غرام/يوم بالفم لإنماء تخليق الثرومبوكسان دون إخلال هام بتكوين البروستاسيكلين، أي تستخدم مقادير أقل على نحو ملموس من الجرعة اللازمة للسيطرة على الألم والالتهاب وهي 2.4 غرام/يوم. وإن الجرعة المنخفضة من الأسبرين لا تخلو حتـــى الآن من الاختطار: يمكن أن تُعزى 13% من نوبات نزوف القرحة الهضمية عند الأشخاص فوق 60 عاماً إلى الأسبرين الوقائي (المستعمل عند حوالي 8% من المجتمع)[20].

الديبيريدامول dipyridamole يثبط على نحو عكوس الفسفودي إيستيراز الصفيحية (راجع الشكل 3.28) ولذا يزداد تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلق CAMP وينقص التفاعل الصفيحي (الخثاري)؛ وتوحي البيِّنة أيضاً أن تأثيره المضاد للتخثُّر قد يُشتَقّ من إطلاق طلائع البروستاغلاندين بوساطة البطانة الوعائية. يرتبط الديبيريدامول dipyridamole بقوة ببروتينات البلازما وعمره النصف 12 ساعة.

---

20 Weil J et al 1995 Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer Bleeding. British Medical Journal 310: 827-830

التيكلوبيدين ticlopidine مشتق للثينوبيريدين thieno-pyridine ويثبط تكدُّس الصفيحات المعتمد على ADP. ويتحوَّل إلى شكله الفعال بالاستقلاب في الكبد ويبلغ العمر النصفي للدواء الأصلي 40 ساعة. التيكلوبيدين أكثر فعالية من الأسبرين في إنقاص السكتة stroke عند المصابين بالهجمات الإقفارية العابرة (transient ischameic attacks (TIA ولكن الأسبرين أكثر مأمونية وأقل تكلفةً. وهو فعّال أيضاً في إنقاص اختطار نتاج تزامن حدوث السكتة stroke مع احتشاء عضل القلب (MI) أو الموت الوعائي عند المصابين بالسكتة الصمّيّة الخثارية، ينقص الموت الوعائي واحتشاء عضل القلب عند المصابين بالذبحة غير المستقرة، ويختزل انسداد الطعوم والرقع في التحويلات التاجية coronary bypass grafts ويحسّن مسافة المشي وينقص المضاعفات الوعائية عند المصابين بالمرض الوعائي المحيطي. ويمكن استخدامه للوقاية من السكتة عند المرضى الذين لا يتحملون الأسبرين. تُعَد قلّة العَدلات في الدم neutropenia التأثير الضائر الأخطر (الاختطار 2.4%) وهو أكثَر في الأسابيع 12 الأولى من المعالجة؛ ينبغي تعداد الكريات البيض كل أسبوعين في أثناء هذه الفترة. وقد يُحَرَّض الإسهال والأعراض المعدية المعوية الأخرى عند ثُلث المرضى.

الكلوبيدوغريل clopidogrel مشتق أيضاً من الثيينوبيريدين thienopyridine وهو أيضاً أكثر فعالية من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية، واحتشاء عضل القلب MI أو الموت الوعائي عند المصابين بالاختطار المرتفع ولكنه لا يتصاحب مع قلّة العدلات. وهو باهظ الثمن أكثر من الأسبرين ويعتقد أنه أكثر مأمونيةً من التيكلوبيدين.

الإيبروبروستينول Epoprostenol (بروستاسيكلين) يمكن إعطائه لمنع نقصان الصفيحات أثناء الدَيال dialysis الكلوي، مع الهيبارين أو بدونه؛ ويُسَرَّب وريدياً، ويعطى تحت الجلد (العمر النصفي 3 دقائق). وهو موسِّع وعائي قوي.

مُناهِضات (ضواد) البروتين السكري Glycoprotein (GP) IIb – IIIa antagonists يُعَدّ مركب البروتين السكري الصُفيحي IIb – IIIa أي الإنتيغرين[21] integrin الصفيحي السائد، جزيء مُقَيَّدْ بالنَّواء megakaryocytes والصفيحات الذي يتواسط تكدُّس الصفيحات بربط البروتينات اللصوقة مثل الفِبرينوجين وعامل فون فيليبراند (vWF). وبغياب مركب الـ GPIIb – IIIa وراثياً (وهن الصفيحات المنسوب لغلانتسمان (Glanzman's thrombasthenia تكون الصفيحات غير قادرة على التكدُّس بواسطة كل النواهِض agonists الفيزيولوجية. لقد طُوِّرَت مُناهِضات (ضواد) الـ GPIIb-IIIa كعوامِل مضادة للصفيحات وتُعطى بالوريد، وتثبِّط المسلك *العام النهائي* من تكدُّس الصفيحات، أي: إرتباط الفبرينوجين أو عامل فون فيليبراند vWF بمركب GPIIb-IIIa. وهي مثبطات أكثر كمالاً من الأسبرين أو الكلوبيدوغريل اللذين يثبطان السيكلوأكسيجيناز أو مسلك ADP فقط وعلى الترتيب. ولضواد GPIIb-IIIa أيضاً تأثيرات مضادة للتخثر بتثبيط ارتباط طليعة الثرومبين prothrombin بالمركّب المذكور وبتثبيط تكوين الجسيم الدقيق microparticle المحفِّز للتخثر (طليعة التخثر) المُشتَقَ من الصفيحة. يُثَبِّطْ تكدُّس الصفيحات بأسلوب معتمد عل الجرعة.

الأبسيكسيماب abciximab هو الشدفة الرابطة للمستضد Fab على الضد الأحادي النسيلة الخَيْمَري (ذو صبغيات مختلفة الأعراس) الفأري البشري human-murine chimeric mono-clonal antibody Fab fragment الذي يرتبط مع المعقد GPIIb-IIIa بألفة قوية وبمعدل انفكاك بطيء. سرعان ما يُصَفّى من البلازما بعد إعطائه بالوريد (العمر النصفي 20 دقيقة). يُحدث الأبسيكسيماب (0.25 ميلي غرام/كيلو غرام كبلعة bolus ومن ثم 0.125 مكرو غرام/كيلو غرام/الدقيقة تسريباً لمدة 12 ساعة) تثبيطاً عاجلاً وأكيداً لفعالية الصفيحة ويدوم 12-36 ساعة بعد انتهاء التسريب. ويُنقص هذا من اختطار الموت، واحتشاء عضل القلب MI أو من الحاجة إلى التطعيم وإجراء تحويلة شريانية تاجية مُلحَّة/عاجلة بعد رأب الوعاء angioplasty التاجي بطريق الجلد percutaneous ويُحافَظ على المنفعة حتـــى 3 سنوات. تسبب الجرعة وتحافظ

---

[21] إن الانتيغرينات integrins هي مستقبلات التصاق سطح الخلية وتتكوَّن من تحت الوحدات الألفا والبيتا المتصاحبة، المُعاد تصميمها الآن على أنها إنتغرين integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$

على إحصار أكثر من 80% من المستقبلات receptors، وتسبب نقصاً بالتكدس بحوالي أكثر من 80%. يستعمل المرضى الأسبرين والهيبارين أيضاً وعندما تُغرَزُ دعامةٌ واقية/ طعم. يمكن استعمال الكلوبيدوغريل clopidogrel أو تيكلوديبين ticlodipine. وإنّ الأبسيكسيمات فعالاً أيضاً في الذبحة غير المستقرة الحرونة/المعاندة قُبيل المداخلة التاجية بطريق الجلد. وله دور قوي بالتوليف مع جرعة صغيرة من حالّ الخثرة في احتشاء عضل القلب الحاد وكعاملٍ مُفْرَد في السكتة stroke.

الإبتيفيباتيد eptifibatide يُعَدّ ببتيداً سباعياً حلقياً مستنداً إلى متوالية - غليسين - أسبرتات Lys-Gly-Asp. أمّا *التيروفيبان tirofiban ولاميفيبان lamifiban فهما* مُحاكيان لاببتيديّان. وتُعَدّ هذه الثلاثة مثبطات تنافسية لمركب GPIIb-IIIa مع ألفة أخفَض ومعدلات انفكاك أعلى من الأبسيكسيماب، والعمر النصفي قصير (2 – 2.5 ساعة). يعود تكدّس الصفيحات إلى الطبيعي بعد 30 دقيقة إلى 4 ساعات من إيقاف الدواء. يُعَدّ الابتيفيباتيد والتيروفيبان فعّالان في المتلازمات التاجية الحادة. ويخضَع اللاميفيبان إلى تطوير سريري.

الآثار الضائرة Adverse effects يحدث النـــزف ولكنه ليس بالمشكلة الكبيرة مع الجرعات الصغيرة من الهيبارين؛ يبقى الاختطار الخاصّ عند المرضى المعالجين بعد فشل معالجة انحلال الفبرين fibrinolytc therapy في احتشاء عضل القلب. يُعَدّ نقل الصفيحات بعد إيقاف الأبسيكسيماب ضرورياً من أجل النـــزف المُعَنّد أو المهدِّد للحياة. حيث يعاوِد الضد antibody توزّعه إلى الصفيحات المنقولة، فيَنقُص المستوى المتوسط لإحصار المستقبلات وتتحسَّن وظيفة الصفيحة. قد يحدث نقص صفيحات الدم من ساعة واحدة إلى عدة أيام بعد استهلال المعالجة عند حوالي 1% من المرضى. وهذا ما يجعل عَدّ الصفيحات أمراً ضرورياً كل 2 – 4 ساعات ومن ثم يومياً؛ يجب إيقاف المعالجة مع وخامة الحالة ونقل الصفيحات عند الضرورة. لقد بُلّغ عن نقص صفيحات الدم الكاذب pseudothrombocytopenia المُحَرَّض بالإيديتات EDTA (ethylene diamino tetraacetic acid) فينبغي عندما يكون عدد الصفيحات منخفضاً إجراء فحص سريع لِلفِلْم الدموي blood film من أجل التراصّ agglutination قبل إيقاف المعالجة.

الأدوية الأخرى Other drugs

الداززوكسيبين Dazoxiben المثبط للثرومبوكسان A_2- ولكن ليس لتخليق البروستاسيكلين، يجري الآن تقييمه في المرض القلبـــي الوعائي.

الدكسترانات Dextrans ولاسيمّا ذات الوزن الجزيئي 70000 (الدكستران dextran 70)، تُبدِّل وظيفة الصفيحة وتُطيل زمن النـــزف. تختلف الدكسترانات عن الأدوية الأخرى المضادة للصفيحة التـــي تستخدم للخثار الشريانـــي؛ يُنقص الدكستران 70 وقوع الانصمام الخُثاري الوريدي بعد العمليات عندما يُعطى أثناء الجراحة أو بعدها مباشرةً. ينبغي أن لا تتعدى الجرعة 10% من حجم الدم المُعَيَّن. نادراً ما تستخدم الدكسترانات.

استعمالات الأدوية المضادة للصفيحات
USES OF ANTIPLATELET DRUGS

تحمي المعالجة بمضاد الصفيحات المرضى ذوي الاختطار من السكتة stroke، واحتشاء عضل القلب أو الموت. إن تحليل ميتا لحوالي 145 تجربة سريرية للمعالجة المطوَّلة بمضادات الصفيحات مقابل الشاهد control و29 تجربة بين التدابير المضادة للصفيحات، وجَدَ أن فُرصة احتشاء عضل القلب غير القاتل والسكتة غير القاتلة قد نقص بمقدار الثلث، إضافةً إلى نقصان اختطار الموت من أي سبب وعائي بمقدار السُدُس[22]. وبعبارة أخرى، فإن الأسبرين يوقي أثناء الشهر الأول بعد احتشاء عضل القلب (فترة التعرّض) من الموت أو السكتة أو من الهجمة القلبية الإضافية عند حوالي 4 مرضى من كل 100 مريضٍ معالجين به. ويُعَدّ الأسبرين أكثر عامل مستخدم كمضاد للصفيحات. ولكنّ جرعته المثلى ليست محدَّدة، ولكن

[22] Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 British Medical Journal 308: 81

تعدُّ الجرعة التــي لا تتعدى 325 ميلي غرام مقبولة، وقد تكون الجرعة 75 – 100 ميلي غرام/يوم فعالة بمقدار الأولى ومفضَّلة في وجود عدم تحمُّل مَعدي. كثيراً ما يُنقص الأسبرين منفرداً (على نحو رئيسي) أو الأسبرين مع الديبيريدامول dipyridamole اختطار الانسداد occlusion عندما تكون الطعوم grafts أو السالكية الشريانية مُشَخَّصه/مدروسة منهجياً[23].

قد يتطلب العديد من المرضى المتناولين للأسبرين من أجل المرض الوعائي أيضاً أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لمرض المفصل مثلاً، ويمكن المجادلة بأن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تجعل الأسبرين غير ضروري حيث يعمل كلٌ منهما بتثبيط سنتاز البروستاغلاندين H/G. ولمّا كان التثبيط بالأسبرين وبمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فلا يبدو أن الاستعمال المستمر للأسبرين في مثل هذه الحالات حصيفاً، ولاسيمّا عندما يكون استعمال مضاد الالتهاب غير الستيرويدي NSAID متقطّعاً.

المرقئات Haemostatics

الإتامسيلات etamsylate (Dicynene) يُعطى مجموعياً لإنقاص النــزف الشعري capillary، ومثال ذلك في غزارة الطمث.

الأدرينالين Adrenaline (ابينيفرين) مفيد للرعاف epistaxis، وإيقاف النــزف بتقبيض الأوعية موضعياً عندما يُطَبّق بحَشو فتحة الأنف بأشرطة الشاش المنقوعة بمحلول الأدرينالين.

غراء *الفبرين fibrin glue* يتكون من الفبرينوجين والثرومبين ضمن حقنتين، تكوِّن ذروتيهما بوّابه مشتركَة. وهكذا يؤتــى بالمكوّنين بحجوم متعادلة إلى مكان النــزف حيث يتحوّل الفبرينوجين إلى فبرين بمعدَّل مُعيَّن بتركيز الثرومبين. يمكن استخدام الفِبرين لصيانة الإرقاء الجراحي، ومثال ذلك، على السطح الواسع غير المُنْدَمِل أي غير الملتئم، ولمنع النــز oozing الخارجي للدم عند المصابين بالناعور (راجع أدناه).

الملخص
• احتشاء عضل القلب. ينبغي إعطاء الأسبرين على نحو لا نهائي للمرضى الناجين من احتشاء عضل القلب. ولا يوجد حتــى الآن حالة لاستعمال الأسبرين للوقاية من احتشاء عضل القلب عند الذين ليست لديهم عوامل اختطار هامة للمرض.
• الهجمات الإقفارية العابرة (TIAs) أو السكتة الاقفارية الصغرى. يوجد اختطار وخيم للترقّي إلى سكتة كاملة وينبغي للمرضى تناول الأسبرين إلى ما لا نهاية. ولا بدَّ قبل بدء المعالجة من استبعاد النزف داخل الدماغ (بالتصوير المقطعي المحوسَب computed tomography) والحالات الأخرى المحاكية للهجمات الإقفارية العابرة TIAs، ومثال ذلك، اضطراب نظم القلب، والشقيقة migraine، والصرع البؤري ونقص سكر الدم.
• الذبحة غير المستقرة/الثابتة. يُعَد احتمال احتشاء عضل القلب مرتفعاً، وينبغي استعمال الأسبرين مع الأدوية الأخرى، أي مُناهِض (ضاد) للمستقبلة الأدرينيه – البيتا β، ومحصر قناة الكالسيوم وربما الهيبارين بالوريد عندما يكون القرار مناسباً.
• الطعوم/الرقع الشريانية، المرض الوعائي المحيطي. ينبغي إعطاء الأسبرين (ربما مولّفاً مع ديبيريدامول للطعوم grafts) لمنع الإنسداد. ويمكن استخدام هذه الأدوية أيضاً للحماية من الانسداد الخثاري عقب رأب الوعاء التاجي عبر اللمعة من خلال الجلد.
• مثبطات تكدّس الصفيحات المعتمد على ADP، ومثال ذلك، التيكلوبيدين، الكلوبيدوغريل، ومُناهضِات (ضواد) البروتين السكري GPIIb-IIIa، ومثال ذلك، أبسيكسيماب، قد يتوقع منها أن تُكوِّن جزءاً من التدابير العلاجية للمرض القلبــي الوعائي، حيث تتراكم البيّنة على ذلك.

العوامل المصلّبة Sclerosing agents. يمكن استعمال المواد الكيميائية لإحداث الإلتهاب والخُثار في الأوردة بحيث تُحَرِّض على الانسداد الدائم، ومثال ذلك، حقن أوليئات الايثانولامين، وسلفات ترادي‍سيل الصوديوم sodium tetradecyl sulphate (تعطى وريدياً لأوردة الدوالي varicose) وحقن الفينول الزيتــي (يعطى تحت المخاطية للبواسير haemorrhoids). وقد تحدث تفاعلات موضعية، ونخر نسيجي وانصمام embolus.

[23] Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 British Medical Journal 308: 159

الناعور Haemophilia

يعدّ تدبير الناعور A والناعور B (عَوَز وراثي للعامل VIII أو IX) شأناً لذوي الخبرة الخاصّة، ولكن النقاط التالية ذات أهمية عامة.

- كثيراً ما يمكن إيقاف النــزف بالضغط؛ ينبغي إتْسار strapped الحواف السطحية للجروح لا أن تُخاط.
- يمكن إيقاف النــزف الصغير بمستويات عامل البلازما 30% - 25 - ولكن يتطلّب النــزف الوخيم مستوى أقلّهُ 50% وتتطلّب الإجراءات الجراحية أو النــزوف المهدّده للحياة 75 - 100%.
- ينبغي استخدام ركازة الغلوبولين المضاد للناعور (العامل VIII) (العمر النصفي 8 – 12 ساعة) في الناعور A للنــزف الذي يكون أكثر من صغير. وإن إعطاء وحدة من العامل VIII لكل كيلو غرام من وزن الجسم يرفع مستوى البلازما 2%. ولا بدَّ من تكرار التجريع 2 – 3 مرات يومياً للمحافظة على المستويات الضرورية.
- يتوافر العامِل VIII كمُنتَج مأشوب recombinant فائِق النقاوة، وكمنتَج مُشتَقّ من البلازما فائِق النقاوة، وكمُنتَج مُشتَق من البلازما مرتفع النقاوة وكمُنتَج مُشتَق من البلازما متوسط النقاء.
- ينبغي استخدام العامل IX (العمر النصفي 18 – 24 ساعة) للنــزف الذي يكون أكثر من صغير للناعور B (داء كريسماس Christmas disease). ويرفع إعطاء وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من وزن الجسم مستوى البلازما 1%. وتتطلب جرعات محافظة كل 18 – 24 ساعة.
- يتوافر العامل IX كمنتَج مأشوب فائق النقاوة ultrapure، وكمنتَج مشتَق من البلازما مرتفع النقاوة high purity وكمنتَج مشتق من البلازما منخفض النقاء low purity.
- تحدَّد مدة المعالجة بسرعة شفاء المفصل joint المصاب أو برء الورم الدموي haemotoma. وتُطلَب المعالجة بالاستعاضة بعد الجراحة بحوالي 10 – 14 يوم على أقل تقدير لتأكيد الالتئام الكافي للجرح وتكوّن الندبة.
- يوصى برُكازات concentrates العامل VIII أو IX المأشوبة لجميع المرضى غير المعالجين سابقاً، ولمن عولِجوا سابقاً ولكن لا زال لديهم التهاب في الكبد وهم سلبيوا المصل من الفيروس C أو فيروس الإيدز HIV، وللمرض الخفيف الوخامة إلى المتوسط الوخامة عندما لا يكفي الديسموبريسين desmopressin.
- إن الوقاية الأولية بالعامل VIII ثلاث مرات أسبوعياً أو بركازة العامل IX مرتان أسبوعياً وبجرعات محافظة على مستوى العامل فوق 1 – 2% بدءاً بالتدرّج (من خلال فتيّة وريدية مكنونة)، تؤدي إلى تناقص هام في النــزوف العفوية والاعتلال المفصلي arthropathy.
- يساعد حمض الترانيكساميك tranexamic acid في تثبيت الخثرات في كلا الدائين.
- تعد منتجات المركب IX المعيارية خطأً أولياً لمعالجة المرضى المرتفعي العيار لمثبطات العامل VIII، ولكن قد تكون ركازات مركب العامل IX المفعَّلَة ضرورية للنــزف المستمر الكثير التكرار أو النــزف الوخيم وقد يكون العامل VIII الخنــزيري أو العامل البشري VIIa المأشوب ضرورياً للنــزوف الرئيسية أو الجراحة الانتقائية.

إن استنساخ cloning مورثة العامل VIII وتطوير نظم إيتاء ناقِل الفيروس القهقري retroviral-vector delivery system قد زادَت من إمكانية تصحيح العيب في الناعور A عبر المعالجة المورثية/الجينية gene therapy. وهذا بحسب اتجاه معيَّن هو حقيقة مسبقة؛ فقد وجد أن المصابين بالناعور A الذين خضعوا لزرع الكبد بسبب الداء الكبدي المتقدِّم يُنتِجون تراكيز إرقائية من العامِل VIII.

داء فون فيليبراند (الأهبة النـزفيّة الخلقيّة) Von Willebrand's disease

يحتاج المصابون بالنمط 2B أو النمط الوخيم 3 من داء فيلبرايد، المصابون بالنــزف الوخيم أو المرضى المتطلّبين للجراحة الكبرى، إلى المعالجة بالاستعاضة replacement بركازة العامل VIII المشتقّة من البلازما المتوسطة النقاوة والتي يعرف بأنها تحتوي قسيمات عديدة multimers (بَلْمَرات)

لعامل فون فيليبراند (vWF) المرتفع الوزن الجزيئي[24]. وتتطلب البَلمرات الأضخم للوظيفة البيولوجية الطبيعية. وتغيب جميع البلمرات الضخمة عن البلازما في داء فون فيليبراند من النمط 3. ولذا تُفضَّل الرسابة البردّية cryoprecipitate الغنية بمركب vWF ولكنها لا تخضع لأي عملية لإزالة الفعالية الفيروسية.

يزيد الديزموبريسين Desmopressin (DDAVP) (راجع الفصل 37) بجرعة 0.3 - 0.4 مكروغرام/كيلو غرام من وزن الجسم وريدياً (ويتاح أيضاً على شكل مُركّز يعطى داخل الأنف) من مستويات العامل VIII وعامل فون فيليبرايد بمقدار 3 - 5 مرات عن الخط القاعدي، في الناعور A الخفيف إلى المعتدل؛ باستخدامه لا يصبح نقل الدم ضرورياً بعد العمليات الصغرى كقلع السن. وهو فعال أيضاً في داء فون فيليبراند من النمط 1 الخفيف إلى المعتدل حيث يوفّر الديزموبريسين DDAVP معالجة من دون نقل الدم. ويحدث تسرّع المقاومة tachyphylaxis مع تكرار الجرعات ولكن تُملأ المخازن بعد مدة تتراوح بين 2 – 4 أيام. لا يستجيب المصابون بالعوَز الوخيم لكلٍ من العاملَين والمصابون بأي شكل من الناعور B للديزموبريسين DDAVP. تتضمن التأثيرات الضائرة البيغ flushing، والصداع، وتسرّع القلب، وفرط ضغط الدم الخفيف، ونقص صوديوم الدم hypona-tremia.

الهوموسيستين والمرض الوعائي

Homocysteine and vascular disease

تصاحب التراكيز البلازمية المرتفعة للهوموسيستين مع اختطار زائد للحوادث الوعائية الخثارية. ويُعرَف هذا الترابط الآن بكونه مسبباً قوياً وذا علاقة مباشرة. وقد ترافق فرط هوموسيستين الدم الوخيم مع العوَز الموروث للإنزيمات المُستَقْلِبة للهوموسيستين، ومثال ذلك، بيلة الهوموسيستين المعهودة (الكلاسيكية)، ولكن ثمة أسباب أخرى للدرجات الأخَفّ تتضمن عوَز الفيتامين B التغذوي. إن المقدار الطبيعي للهوموسيستين البلازمي حوالي 5 – 15 مكرومول/لتر وتتصاحب القيم الأعلى مع اختطار الخثار. يستجيب ارتفاع الهوموسيستين البلازمي عند المصابين ببيلة للهوموسيستين الكلاسيكية للمعالجة بحمض الفوليك، والفيتامين B_{12} والفيتامين B_6 (بيريدوكسين). تتقدم التجارب السريرية الآن لإنجاز إمكانية المعالجة المتعددة الفيتامين وتُعدُّ خياراً علاجياً للمصابين بفرط هوموسيستين الدم الخفيف إلى المتوسِّط، وداء الوعاء الخثاري thrombotic vascular disease.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READI

Atrah H I 1994 Fibrin glue. British Medical Journal 308: 933–934

Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. British Medical Journal 324: 71–86

Dahlbäck B 2000 Blood coagulation Lancet 355: 1627–1632

Goldhaber S Z 1998 Pulmonary embolism. New England Journal of Medicine 339: 93–104

George J N 2000 Platelets. Lancet 353: 1531–1539

Greaves M 1999 Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 353: 1348–1353

Greer I A 1999 Thrombosis in pregnancy; maternal and fetal issues. Lancet 353: 1258–1265

Hankey G J, Eikelboom J W 1999 Homocysteine and vascular disease. Lancet 354: 407–413

Hardman S M C, Cowie M R 1999 Anticoagulation in heart disease. British Medical Journal 318: 238–244

Lensing A W A et al 1999 Deep-vein thrombosis. Lancet 353: 479–485

Levi M, ten Cate H 1999 Disseminated intravascular coagulation. New England Journal of Medicine 341: 586–592

Mannucci P M 1998 Hemostatic drugs. New England Journal of Medicine 339: 245–253

Mannucci P M, Tuddenham E G D 2001 The haemophilias—from royal genes to gene therapy. New England Journal of Medicine 344: 1773–1779

Scurr J H et al 2001 Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. Lancet 357: 1485–1489

Seligsohn U, Lubetski A 2001 Genetic susceptibility to venous thrombosis. New England Journal of Medicine 344: 1222–1231

Shearer M J 1995 Vitamin K. Lancet 345: 229–234

Topol E J, Byzova T V, Plow E F 1999 Platelet GP11b-

[24] يُعَد عامل فون ويليبراند جزيعاً بروتينياً سكرياً ذي 2050 ثمالة بمجموعة في قسيمات متعددة multimers (بَلْمَرات polymers)

Journal of Medicine 344: 1527–1535
Weitz J I 1997 Low-molecular-weight heparins. New England Journal of Medicine 337: 688–698

111a blockers. Lancet 353: 227–231
Vandenbroucke J P et al 2001 Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. New England

29

الاضطرابات الخلوية وحالات فقر الدم

Cellular disorders and anaemias

الملخّص

لابد من الاستعمال الرشيد للأدوية المقوية للدم haematinic لتصحيح فقر الدم بأشكاله المتنوعة. إن انبثاق عوامل النمو المكوّنة للدم كأدوية تنبّه سلسلة الكريات الحمر أو خطوط الخلايا النقيّيّة myeloid قد فتحَ الطريق إلى التدبير العلاجي الناجح لأشكال أخرى من المرض الدموي.

- الحديد Iron: المعالجة، فرط الجرعة الحاد.
- الفيتامين B_{12} (الكوبالامينات).
- حمض الفوليك.
- عوامل النمو المكونة للدم Haemopoietic growth factors.
- فقر دم الخلايا المنجلية Sickle cell anaemia.
- كثرة الحُمْر الحقيقية Polycythaemia rubra vera.
- فقر الدم اللاتَنَسُّجي Aplastic anaemia.

الابيضاضات leukaemias والأورام اللمفية lymphomas: راجع الفصل 30.

الحـــديـــد Iron

استُعمل الحديد وهو المعدن الذي كان رمزاً للقوة في النُظم السحرية، بإعطائه للأشخاص الذين يعانون من الضعف، ولاشك بانتفاع العديد منهم، بعضُهم على نحو سيكولوجي (المتفاعلون مع الغُفْل) والآخرون لأنّ ضعفهم كان ناجماً عن فقر الدم بعوَز الحديد. ولم يبدأ الاستعمال الرشيد للحديد إلى حين إدراك وجود الحديد في "المادة المُلوِّنة" في الدم وطبيعة عيب المادة الملوِّنة في فقر الدم. ويُعَدّ الحديد ضرورياً حقاً لا لنقل الأكسجين بوساطة الكريات الحمر فحسب، بل كمُحَفِّز للاستقلاب التأكسدي في جميع الخلايا.

بعض الحقائق والأفكار

- إجمالي حديد الجسم 3 – 5 غرام (40 – 50 ميلي غرام/كيلو غرام) (وهو عند الذكر أعلى من الأنثى).
- يحتوي الهيموغلوبين حوالي ثلثي حديد الجسم الإجمالي.
- تتضمن المخازن حوالي الثلث (الفيريّتين ferritin، معقد الحديد – البروتين الذواب في الماء، والهيموسيديرين haemosiderine، وكُداسَة غير ذوّابة) في الكبد، والنقي marrow، والطحال والعَضَل.
- يوجد 5 – 10% من الحديد في نسج البدن في المَيوغلوبين myoglobin، ونوعٍ من إنزيمات الهيم (ومثال ذلك، إنزيمات السيتوكروم) وغير إنزيمات الهيم (ومثال ذلك، إنزيمات الفلافوبروتين الفلزي metalloflavoproteins).
- يحتوي وسطي النظام الغذائي الغربـــي western حوالي 15 – 10 ميلي غرام حديد/يوم.
- يمتص الإنسان الطبيعي 5 – 10% من حديد الغذاء، أي 1.0 – 0.5 ميلي غرام/يوم، ويكفي هذا للذكر البالغ أو الأنثى بعد الإياس postmenopausal ولكن تتطلّب النساء الحائضات menstruation أو الحوامِل 1 – 3 ميلي غرام/يوم.
- يمتَصّ المصاب بعَوَز الحديد أو المرأة الحامل حوالي 30% من حديد الغذاء.
- يُفقَد الحديد من الجسم على نحو رئيسي في الجلد المُتَوَسِّف وخلايا المعى ويقل الفقدان اليومي عند الرجل عن 1 ميلي غرام/يوم؛ وعند النساء ذوات الحيض الطبيعي 1.5 ميلي غرام/يوم والوسطي عند الحامل 2 ميلي غرام/يوم.
- الفقدان الحيضي حوالي 30 ميلي غرام/دورة (مدة الحيض)؛ لهذا قد تُعَدّ النساء الحائضات في توازن سلبـــي الحديد.

حرائك الحديد IRON KINETICS

غالباً ما يجري امتصاص الحديد في الاثنا عشري حيث تُحَسِّن البيئة الحمضية من ذوبانه، ولكن يمتص أيضاً من خلال المعي، مما يسمح باستخدام مستحضرات الإطلاق المديد. ويوجد معظم حديد الغذاء على شكل هيدروكسيد الفيرّيك ferric، ومعقدات البروتين - الحديد أو معقدات البروتين - الهيم. تمتص أيونات الفيُّروز (Fe^{++}) ferrous بدرجة أسرع من الفيّريك (Fe^{+++}). وهكذا فإن ازدياد (ابتلاع) ingestion عامل مُرْجِع في الوقت نفسه، مثل حمض الأسكوربيك، يزيد مقدار شكل الفيّروز؛ ويزيد حمض الأسكوربيك بجرعة 50 ميلي غرام امتصاص الحديد من الوجبة بحوالي 2 - 3 مرات. ويُنقِص الغذاء امتصاص الحديد بسبب التثبيط بوساطة الفيتاتات phytates، والتانّات tannates والفسفاتات.

توازن الحديد Iron balance يتعيَّن بالفرق بين امتصاصه وفقدانه. ويفتقد البشر لآلية إطراح الحديد الزائد ويُنجَز التضبيط الفيزيولوجي لتوازن الحديد بوساطة *تنظيم الامتصاص*. وثمة علاقة متبادلة بين المخازن stores والامتصاص بحيث يزداد الامتصاص مع انحطاط المخزون والعكس صحيح.

تنظِّم الخلايا المخاطية للأمعاء الدقيقة الدانية امتصاص الحديد. يُنقَل الحديد الغذائي والمعطى، إنتقالاً فعّالاً إلى الخلية المخاطية المعوية، وربما مُكْتَنفاً في البروتين DMTI ولم تُنجَز التفاصيل الدقيقة بعد. ويبدو أنّ بروتينين آخرين هما هيفايستين hefaestin وفيرّوبورتين ferroportin 1 مُكتنفان في النقل داخل الخلوي والإطلاق إلى البلازما على الترتيب. وقد يكتنف *تنظيم الامتصاص* واحداً أو أكثر مما يلي: (1) تضبيط القَبْط uptake المخاطي؛ (2) إحتباس الحديد على شكل مخزون في الخلية المخاطية mucosal و(3) النقل من الخلية المخاطية إلى البلازما. وتنبه زيادة الفعالية المكونة لِلْحمْر erythropoietic أيضاً زيادة الامتصاص. قد يرتبط الحديد الزائد عن حاجة الجسم ببروتين (صميم الفرِّيتين apo ferritin) على شكل *فرّيتين ferritin* ويُفقَد في لمعة جوف المعى عند انفصال الخلية المخاطية (2 - 3 أيام). يُزال الحديد بمعدل ثابت تقريباً في البراز عند الأشخاص الأصحّاء.

يكوِّن الحديد المطلوب من الجسم تجميعية مُقَلْقَلة Labile pool ضمن الخلية؛ فإذا كانت هذه التجميعة زائدة فهذا ينبه إنتاج أكثر من صميم الفرّيتين apoferritin في الخلايا المخاطية للارتباط وفقدان أكثر للحديد على شكل فرّيتين ferritin مع انفصال الخلية. إن تجميع الحديد المُقَلْقَل على شكل Fe^{+++} يدخل البلازما مرتبطاً مع الغلوبولين النقّال، أي *الترانسفيرين transferrin*، الذي يأتـــي به إلى مقرات الحاجة الفيزيولوجية، أي إلى طلائع الكريات الحمر على نحو رئيسي حيث يستخدَم لتكوين الهيم haem. إن الطريق الرئيسي لتبادل الحديد داخلياً هو الجريان الثنائي الاتجاه من *ترانسفيرين* البلازما إلى جملة *الحُمْر erythron*، (المعرَّفة على أنها جميع عناصر الخلية الحمراء في أي مرحلة من النضج)، إلى *البلعمية macrophage* ورجوعاً إلى *ترانسفيرين* البلازما. وإن أكثر من 80% من الحديد المارّ من خلال حيِّز الترانسفيرين كل يوم يجري إلى جملة الحُمْر erythron ومنها تكتسب الخلايا الحمراء غير الناضجة immature الحديد من الترانسفيرين عبر مُسْتَقْبِلة نوعية للترانسفيرين المتوضِّع على غشاء الخلية. وأما ضمن الخلايا، فإن البروتينات المنظمة للحديد iron regulatory proteins IRP - 1 وIRP - 2 تَضْبِط توافر الحديد بالتحكم الذي يترجم بتخليق مستقبلة الترانسفيرين (القَبْط زائد) والفرِّيتين ferritin (التخزين زائد).

ثَمة مقدار صغير من الفرّيتين في الدم في توازن مع مخزونات الحديد. يُخزَّن الحديد على شكل فريتين (الذي يحتجز الحديد على شكل غير سامّ ولكنه سريع التحرّك) وكُداسته aggregate، *والهيموسيديرين haemosiderin* في خلايا الكبد ونقي العظم والطحال. ويتاح قياس حالة مخازن الحديد بوساطة مقدار الفرّيتين ferritin في المصل (20 - 300 ميلي مول/لتر طبيعياً)، وبوساطة شكل علاقة تركيز حديد المصل (30 - 10 ميلي مول/لتر طبيعياً؛ تنقص في عوز الحديد) مع قدرة ارتباط الترانسفيرين (45 - 70 ميلي مول/لتر؛ تزداد في عوز الحديد). يتفاعل الفرّيتين في الطور الحاد، وقد لا يكون قياساً صحيحاً لمخزونات الحديد في الحالات الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي. ولكن التقنيات المتطورة

حديثاً في قياس مستوى البلازما لمستقبلة الترانسفيرين الذوابة (التـي تزداد في عوَز الحديد ولكن ليس بالعدوى أو الالتهاب) يمكن أن تساعد في تفريق فقر الدم بعوَز الحديد عن فقر الدم بسبب المرض الزمن.

الزيادة الكبيرة والمطوّلة Prolonged heavy excess في تناول الحديد تربك الآلية الموصوفة، وتسبب الداء الهيموسيديريـنـي haemosiderosis، إذ لا توجد آلية فيزيولوجية لزيادة اطراح الحديد في البراز، أو الزائد بالامتصاص. يمتص المصابون بعوز الحديد مقداراً من الحديد المُعطى يقارب 20 ضِعْفاً مما يمتصه ذوو المخزونات الطبيعية. وقد تتداخَل شذوذات الأمعاء الدقيقة مع امتصاص الحديد مثل حالة المرض البطنـي coeliac disease والمتلازمات الأخرى لسوء الامتصاص، أو ربما تتداخَل مع تحويل الحديد إلى شكل ذوّاب ومُختَزَل، كما يحدث عقب نقصان إفراز الحمض بعد استئصال المعدة الجزئي.

يوضحّ تكوين أملاح الحديد الذوابة (كالفسفات والفيتات phytate) في البيئة القلوية لمعظم الأمعاء الدقيقة لماذا لا يُمتَصّ الكثير من الحديد المتناوَل بالفَم، حتـى في عوَز الحديد الوخيم.

التآثرات Interaction. يُخلب chelated الحديد في المعي مع التتراسيكلينات، والبنسيلامين، والميثيل دوبا، والليفودبا، والكاربـيدوبا carbidopa، والسيبـروفلوكساسيـن، والنورفلوكساسين، والأوفلوكساسين ofloxacin؛ ويكوِّن معقدات ثابتة مع الثيروكسين، والكابتوبريل، وثنائيات الفسفونات biphosphonates. ويمكن أن تكون هذه التآثرات هامّة سريرياً. لذا ينبغي الفصل بين تناولها بثلاث ساعات.

يزيد حمض *الأسكوربيك* امتصاص الحديد (انظر أعلاه) ولكن استعماله (200 ميلي غرام/يوم) غير هام سريرياً في المعالجة الروتينية؛ يربط الديفيروكسامين الحديد فيُنقص إمتصاصه (راجع التسمم، لاحقاً)؛ ويُنقص الشاي (التأنينات tannins) والنخالة من امتصاص الحديد أيضاً.

المعالجة بالحديد IRON THERAPY

تُستَطَبّ المعالجة بالحديد فقط للوقاية أو للشفاء من عوز الحديد وعلى نحو عام، فإن إتاحة 25 ميلي غرام من الحديد في اليوم لنقي العظم يسمَح لفقر الدم بعوز الحديد بالاستجابة بارتفاع 1% من الهيموغلوبين (0.15 غرام هيموغلوبين 100/Hb) في اليوم؛ تحدث استجابة الخلية الشبكية reticu- locyte بين 4 و12 يوماً. وتُعَدّ زيادة الهيموغلوبين 2 غرام/ديسي لتر على الأقل بعد 3 أسابيع من المعالجة معياراً معقولاً للاستجابة الكافية. وإن المستحضرات الفموية هي معالجة الاختيار لجميع المرضى تقريباً بسبب فعاليتها، ومأمونيتها، وقلة تكلفتها. وينبغي إدّخار المستحضرات الحقنية لقليل من المرضى العاجزين عن امتصاص المستحضرات الفموية أو تحمُّلها. ويكون نقل الخلية الحمراء ضرورياً فقط عند المصابين بفقر الدم الأعراضي symptomatic الوخيم أو حين يتعدّى الفقدان المزمن للدم المعدَّل المُمْكِن للإعاضة replacement الفموية أو الحقنية.

المعالجة بالحديد فموياً Oral iron therapy. إنّ مرمى المعالجة بالحديد هو إصلاح عيب الهيموغلوبين وإعاضة مخزون الحديد. وعندما تستخدم المعالجة الفموية يمكن افتراض أن حوالي 30% من الحديد سيُمتَصّ ومن المعقول إعطاء 180 ميلي غرام من عنصر الحديد يومياً لمدة 1 – 3 شهور بحسب درجة فقر الدم. إنّ مخازن الحديد أسهل إعاضةً بالمعالجة بالفم مقارنةً بالحقن، وينبغي الاستمرار بالمعالجة بالفم (بجرعة أخفض) لمدة 3 – 6 شهور بعد عودة تركيز الهيموغلوبين للطبيعي أو حتـى يتعدى فِرّيتين ferritin المصل 50 مكروغرام/لتر (أو طوال المدة التـي يستمر فيها فقدان الدم).

موانع الاستعمال Contraindications. من غير المنطقيّ إعطاء الحديد في فقر الدم الناجم عن العدوى المزمنة إذ يكون استعمال مخزونات الحديد مُختَلاً؛ لكن قد يكون هؤلاء المرضى مصابين بعوز حديد حقيقي أيضاً. وقد يصعب التشخيص بدون الإظهار المباشَر للمخزونات stores في رُشافة aspirate نقي العظم. لا يتوجب إعطاء الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي ما لم نجد أيضاً بيلة الهيموغلوبين haemoglobinuria، حيث يبقى الحديد من الخلايا المنحلة في الجسم. أكثر من ذلك أن زيادة تكون الحُمْر المصحوبة مع

حالات انحلال الدم المزمنة تُنبّه زيادة امتصاص الحديد وأن الإضافة إلى حمولة الحديد قد تسبب الداء الهيموسيديريني haemosiderosis.

ثمة حاجة للمعالجة بالحديد في الحالات التالية:

- عوز الحديد بسبب النظام الغذائي أو فقدان الدم المزمن.
- الحمل: إن زيادة الحديد المطلوبة للأم والجنين هي حوالي 1000 ميلي غرام إجمالاً، في النصف الأخير من الحمل على نحو رئيسي. ويأخذ الجنين الحديد من الأم ولو كانت مصابة بعوز الحديد. وقلّما يكفي الحديد في النظام الغذائي وينبغي إعطاء الحديد وحمض الفوليك (50 – 100 ميلي غرام من عنصر الحديد مع حمض الفوليك 200 – 500 مكروغرام/يوم) للنساء الحوامل من الشهر الرابع. وتختلف الآراء عما إذا كان ينبغي الإعطاء الوقائي لجميع النساء أو فقط لمن تُستَعْرَفُ حاجتهن. وثمة مستحضرات كثيرة. ينبغي تحذير الوالدين على نحو خاصّ بعدم ترك الأطفال يصلون إلى الأقراص *tablets*.
- شذوذات السبيل المعدي المعوي التي قد ينقص معها تناسب امتصاص حديد الغذاء، أي في متلازمات سوء الامتصاص malabsorption كمرض البطن coeliac disease.
- الرضع الخُدَّج premature babies، لأنهم يولَدون مع مخزونات حديد منخفضة، وعند الرضّع المفطومين آجلاً. إذ يوجد القليل من الحديد في اللبن البشري وأقل من ذلك في لبن البقرة.
- العلاج الباكر لفقر الدم الوبيل pernicious الوخيم بالهيدروكسوكوبالامين، إذ تُستَنْفَد أحياناً مخازن الحديد بوساطة الجَيشان (التَمَوُّر) surge في تكوين الخلايا الحمراء.

مستحضرات الحديد الفموية Oral iron preparation. يوجد تنوع من مستحضرات الحديد الرسمية والمسجلة الملكية proprietary. وتُعَدّ سلفات الفيرّوز ferrous sulphate فعالةً بقَدْر المستحضرات الأغلى ثمناً لكلّ ميلي غرام يؤخَذ بالفم من عنصر الحديد. ولابدَّ من تفادي فرط الجرعات البدئية من الحديد بصفة خاصة، إذ قد تسبب الأعراض الناتجة تخلّي المريض عن المعالجة. يمكن إعطاء جرعة صغيرة في البداية وزيادتها بعد أيام قلائل. ويكون الغرض إعطاء 100 – 200 ميلي غرام من عنصر الحديد كل يوم عند البالغ (3 ميلي غرام/كيلو غرام عند الأطفال). تقبل الانزعاجات المعدية المعوية إعطاء الحديد عندما تكون المعدة ممتلئة ولكن يقل الامتصاص أيضاً مقارنةً مع الإعطاء بين الوجبات؛ مهما يكن يفضل الاستعمال مع الطعام على نحو شائع لتحسين الامتثال والمطاوعة. وتتضمن المستحضرات الشائعة الاستعمال والمعطاة بجرعات مقسومة ما يلي:

أقراص سلفات الفيرّوز ferrous sulphate tabs، 200 – 600 ميلي غرام/يوم (التي تتيح 67 – 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص غلوكونات الفيّروز Ferrous Gluconate Tabs، 300 – 1200 ميلي غرام يومياً (التي تتيح 35 – 140 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص فورمارات الفيّروز ferrous furmarat Tabs، 200 – 600 ميلي غرام يومياً (التي تتيح 130 – 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

وتُعَدّ سوكسينات الفيّروز ferrous succinate وسلفات غليسين الفيّروز ferrous glycine sulphate كبدائل.

اختيار مستحضر الحديد الفموي Choice of oral iron preparation. يستخدَم الحديد الفموي للمعالجة وللوقاية (أثناء الحمل) من فقر الدم عند الأشخاص الذين يشعرون باعتلال الصحة قليلاً أو كثيراً. ولذا يُعَدّ حدوث الانزعاج المعدي المعوي هاماً على نحو خاص إذ يسبب إحجام المريض عن تناول الحديد. وتُعَدّ البيّنة عن المستحضر الذي يوفّر امتصاصاً أفضل للحديد مع آثار جانبية أقلّ موضع جدال. ويُعَدّ الانزعاج المعدي المعوي ضئيلاً ما لم تتعدَّ الجرعة اليومية 180 ميلي غرام من عنصر الحديد وعندما يُعطى الحديد مع الطعام.

المساق العلاجي المقترح A suggested course. ابدأ بإعطاء المريض سلفات الحديدوز (الفيّروز) على معدة ممتلئة يومياً ثم مرتين ثم ثلاثة مرات في اليوم. فإذا حدث عدم تحمُّل

معوي، أوقف الحديد لمدة أسبوع وكرّر إعطاءه، وهكذا في كل خطوة. وعندما يحدث الانـــزعاج المعدي المعوي على الرغم من ذلك، حاول إعطاء غلوكونات الحديدوز ferrous gluconate، أو سكوكسينات أو فومارات الحديدوز ferrous. وعندما لا تُجدي المستحضرات البسيطة (السابقة) وهذا بعيد الاحتمال، يمكن تجريب المستحضرات المُعَقَّدَة صيدلانياً ومستحضرات *الإطلاق المديد sustained - release* الباهظة الثمن. فهي تُطلِق الحديد ببطء وفقط بعد عبور البواب pylorus، من الراتينات resins والمواد الخالبة chelates (إيديتات edentate الحديد والصوديوم) أو المطارِس البلاستيكية (اللدينة) plastic matrices، ومثال ذلك، Feospan, Ferrograd slow – Fe، ويُطلَق الحديد في الأمعاء الدقيقة السفلية أكثر من العلوية. وأما المرضى الذين لا يمكنهم تحمُّل الأشكال المعيارية حتـــى بتناولها مع الطعام فقد يكسبون كثيراً من الحديد مع القليل من الأعراض المزعجة باستخدامهم مستحضر الإطلاق المديد.

تتوافر مستحضرات *سائلة* للبالغين الذين يحبذونها وللأطفال الصغار، ومثال ذلك، المحلول الفموي لسلفات الفيّروز (الحديدوز)، للأطفال paediatric: تحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 12 ميلي غرام من عنصر الحديد: ولكنها تُلوِّن الأسنان. ومركب/معقد الحديد العديد السكريد (Niferex): ويحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 100 ميلي غرام من عنصر الحديد. وثَمة مستحضرات أخرى كثيرة للحديد يمكن أن تعطي نتائج مُرضية.

تتميز *أشكال الإطلاق المديد والأشكال الخالبة* للحديد (انظر أعلاه) بكون التسمُّم أقل خطورةً عندما تُستهلك (أدوية الأم) من قبل الأطفال اليافعين young children، وهو خطر حقيقي.

تُسَوِّد المعالجة بالحديد البراز ولكن لا تتداخَل عموماً مع الاختبارات الحديثة للدم الخَفي (التـــي يُحتاج غالباً في استقصاء فقر الدم)، ويرجّح أن تعطي نتيجة إيجابية مغلوطة مع بعض اختبارات الدم الخفي الأقدَم، ومثال ذلك، اختبار الغواياك guaiac test.

فشل المعالجة بالحديد فموياً Failure of oral therapy

غالباً ما يكون بسبب ضعف امتثال المريض، أو النـــزف المستديم، وكما في جميع المعالجات بسبب التشخيص الخاطئ.

الآثار الضائرة Adverse effects. يتحمَّل معظم المرضى المعالجة بالحديد فموياً ولكن يصاب حوالي 10 – 20% منهم بأعراض قد تُعزى للحديد، وعادة ما تكون إزعاجات معدية معوية. وتتضمَّن تأثيرات الحديد الفموي الغثيان، وألَمَ البطن، والإمساك أو الإسهال. ويبدو أن التأثيرات المعدية المعوية متعلّقة بالجرعة ويُفَضَّل تدبيرها بازدراد القرص مع الطعام أو بعده أو بإنقاص مقدار محتوى الحديد في كل جرعة. وهذا يُطيل المدة اللازمة للمعالجة. ويمكن معالجة الإسهال أو الإمساك أعراضياً بلا تبديل في التدبير العلاجي.

المعالجة بالحديد حقناً Parenteral iron therapy

نحتاج لهذه المعالجة في الحالات التالية:

- عندما لا يمكن امتصاص الحديد من الأمعاء.
- عندما لا يمكن التعويل على المريض بتناول الدواء، أو عندما يعانـــي من أعراض معوية غير قابلة للتحمل.

سرعة استجابة تكوين الدم Speed of heamopoietic

ليست أسرع مما هو مع الجرعات الكاملة من الحديد فموياً والمأخوذة على نحو موثوق والممتصة طبيعياً، وبكلا الحالتين يُقدم الحديد لاستعمالة بوساطة النقى marrow الفعّال، ولكن المساق العلاجي للحديد المحقون يُخزَن ويستعمل على مدى شهور. أما أملاح الحديد المتأيِّنة والمعطاة فموياً فهي غير ملائمة مثل مستحضرات الحقن إذ أنها تُعدّ مُرَسِّبات قوية للبروتين لذا تُستعمل معقدات الحديد اللامُتأيِّنة.

إعطاء الحديد بالعضل. إن حقنة سوربيتول الحديد Intramuscular iron. Iron sorbitol inj (50 ميلي غرام حديد/ميلي لتر) هي معقد لحمض سيتريك سوربيتول الحديد ذي الوزن الجزيئي < 5000 الذي يمتص إلى الدم بسرعة من مقر الحقن العضلي .i.m. يرتبط سوربيتول الحديد مع غلوبولين البلازما، والترانسفيرّين، ويُخزَن في النقي والكبد. ولا يوخذ بصفة أساسية بالجهاز الشبكي البطانـــي

reticulondothelial يُطرَح الحديد الزائد غير المرتبط في البول (حوالي 30% من الجرعة) الذي قد يتحول إلى الأسود على نحو عابر في توقيت ذروة إطراح الحديد أو عند الوقوف لعدة ساعات فقط.

إعطاء الحديد بالوريد. تُعطى حُقَن دكستران الحديد Intravenous iron. Iron dextran inj (هيدروكسيد الحديديك ferric gydroxide المُعَقّد مع الدكسترانات؛ 50 ميلي غرام/ملي لتر) **وحقنة سُكْروز الحديد iron sucrose inj**. (هيدوكسيد الحديديك ferric المعقّد مع السُكْروز؛ 20 ميلي غرام/لتر) بالحقن الوريدي البطيء أو بالتسريب (ولا يوصى بها للأطفال).

لا يتوجب إعطاء العلاج بالحديد الفموي قبل 24 ساعة من بدء الحقنات العضلية وبعد خمسة أيام من آخر حقنة وريدية؛ لا يُعَد عدم الاستمرار ضرورياً فحسب، بل قد يُعَزِّز التفاعلات الضائرة بإشباع سعة الارتباط مع بروتين البلازما (الترانسفيِّرين transferring) إذ يعطي الحديد المحقون تركيزاً للحديد غير المرتبط في البلازما أعلى من المأمون.

الجرعات Doses. يؤكّد على المطلَب الإجمالي التقريبـي من جداول تقدير الجرعات لدى المصنِّعين، والتـي تربط وزن الجسم بعيب الهيموغلوبين. يُعطى سوربيتول الحديد على نحو طبيعي يومياً أو في أيام متناوبة عندما يكون التحمّل منخفضاً. ويُعطى بالحقن العضلي العميق، وقد يكون مؤلماً. ويُلَوِّن الجلد (لمدة تقارب السنتين)، ويمكن تقليل ذلك إلى حده الأدنـى بغرز الإبرة needle خلال الجلد ومن ثم تحريك الجلد والنسيج تحت الجلد جانبياً قبل دخول العضل بحيث يُزَوّى angulated مسار الإبرة عند سحبه (التقنية Z).

الآثار الجانبية Adverse effects. تتضمَّن التفاعلات العامة الصداع، والدوخة، والغثيان، والقيء، والتوَهان disorientttation والإحساسات بالضغط في الصدر، وألم عضلات، ونقص ضغط الدم، والمذاق المعدنـي، والشَرى وفرط التحسّس. ونادراً ما يسبب الحديد بالوريد تفاعلات تأقية وينبغي إتاحة تسهيلات الإنعاش القلبـي الرئوي.

عوز حمض الفوليك Folic acid deficiency قد يوضّح بالمعالجة الفعالة بالحديد. وعندما يوجد عَوَز الحديد وحمض الفوليك معاً، فإن نقص الأخير قد لا يَتَوَضّح بسبب اختلال تكون الدم haematopoiesis بسبب عدم كفاية الحديد. وعندما يجري التزوُّد بالحديد فإن زيادة تكوُّن الدم تُبَيِّن عوز حمض الفوليك. ويميل ذلك للحدوث أكثر أثناء الحمل بسبب متطلبات الجنين الكبيرة لجميع مقويات الدم haematinics، ولذا كثيراً ما يعطى حمض الفوليك لجميع الحوامل المصابات بفقر الدم (انظر أدناه)؛ ويحدث أيضاً في متلازمات نقص الامتصاص حيث قد يوجد سوء امتصاص لهذين المركبين معاً.

فرط الجرعة الحادّ: التسمم
Acute overdose: poisoning

قد تسبب الجرعات الكبيرة من أملاح الحديد بالفم التهييج المعدي المعوي الوخيم، وربما تسبب نخراً للغشاء المخاطي. ويُظهر تشريح الجثة autopsy ضرراً وخيماً في الدماغ والكبد. ويُعَدّ التسمم بالحديد خطراً ولاسيّما عند الأطفال. وإن أشكال الإطلاق المديد أكثر مأمونية في البيوت التـي يسكنها آباء مهملون يعيشون مع أطفال صغار. وتُعَدّ سلفات الفيّروز الأكثر سمية.

وللتسمُّم الحاد بالحديد الفموي المراحل النموذجية التالية:

1. بعد 0.5 – 1 ساعة من الابتلاع يحدث ألم في البطن، والقيء الرمادي الأسود، والإسهال، وكثرة الكريات البيض leucocytosis وفرط سكر الدم hyperglycaemia. وتتوضّح الحالات الوخيمة بالحُماض acidosis والوهط القلبـي الوعائي الذي قد يستمر إلى السبات (الغيبوبة) coma والموت.
2. يتبع ذلك فترة تحسُّن تدوم حوالي 6 – 12 ساعة، قد تمتد أو تتدهوّر إلى المرحلة التالية.
3. اليرقان، ونقص سكر الدم hypoglycaemia، والنـزف، واعتلال الدماغ، والحماض الاستقلابـي والاختلاجات المتبوعة بالوهط القلبـي الوعائي، والسبات وكثيراً ما يحدث الموت بعد حوالي 48 – 60 ساعة من الابتلاع.
4. قد ينتج انسداد معدي معوي علوي بعد شهر أو شهرين لاحقاً بسبب التندُّب scarring والتضيُّق stricture.

تعدّ معالجة **Treatment** التسمم الحاد بالحديد إسعافية، ويجب بذل الجهود العاجلة لخَلْب chelate الحديد في الدم والمعدة والأمعاء. يُساعد البيض النييء واللبن milk في ارتباط الحديد ريثما يُتاح العامل الخالِب.

ينبغي إعطاء *الديسفيّريوكسامين desferrioxzmine* 1 – 2 غرام بالعضل كخطوة أولى؛ الجرعة نفسها عند البالغين والأطفال. وبعد ذلك فقط ينبغي إنجاز شفط aspiration المعدة أو تحريض القيء emesis. عند استخدام الغسل lavage ينبغي أن يحوي الماء كمية من الديسفيريوكسامين 2 غرام/لتر. بعد إفراغ المعدة، ينبغي ترك 10 غرام من الديسفيريوكسامين في 50 – 100 مل ماء في المعدة لخَلْب أي كمية متبقية من الحديد في جوف الأمعاء؛ حيث لا يُمتَصّ.

ينبغي إعطاء الديسفيريوكسامين فيما بعد بالتسريب الوريدي بحيث لا يتعدّى 15 ميلي غرام/كيلو غرام/ساعة (80 ميلي غرام/كيلو غرام/24 ساعة أعظمياً) أو حقنات عضلية إضافية (2 غرام في 10 ميلي لتر من الماء المقطر) كل 12 ساعة. ويُعَدّ التسمم وخيماً عندما يتعدى تركيز الحديد البلازمي السَعَة الإجمالية الرابطة للحديد (حدّها الأعلى 75 ميلي مول/لتر) أو عندما تصبح البلازما قرنفلية (حمراء وردية pink) بسبب التكوين الضخم للفيريوكسامين ferrioxamine (انظر أدناه). عندما يشتَبَه بالتسمم الوخيم يُستطَبّ الإعطاء الوريدي للديسفيريوكسامين أكثر من العضلي بدون انتظار نتيجة تركيز البلازما.

الديسفيريوكسامين Desferrioxamine (ديفيروكسامين deferoxamine) (Desferal) (العمر النصفي 6 ساعات) يُعَدّ عاملاً خالباً للحديد (راجع العوامل الخالِبة chelating agents، الفصل 9). لقد اكتشفت المواد التـــي تحتوي الحديد (السيديرامينات sideramines) أثناء الاستقصاء المنهجي لُمستَقْلَبات الشعّاء actinomycete (جرثومة من الشعّاوات). وكانَ الفيريوكسامين أحد هذه المواد. ويمكن للحديد في هذه المادة أن يُزال كيمائياً، تاركاً الديسفيريوكسامين.

عندما يصبح الديسفيريوكسامين على تماس مع الفيّريك ferric، يلْتَف هذا الجزيء ذي السلسلة المستقيمة حوله، ويكوِّن معقداً غير سام ذي ثبات كبير (فيريوكسامين ferrioxamine)، يُطرَح في البول ويكسبه لوناً أحمر/برتقالياً، ويطرح في الصفراء bile. لا يُمتَصّ من الأمعاء لذا يجب حقنه للتأثير المجموعي. وإن 5 غرام من اليسفيريوكسامين تخلب الحديد المُحتَوى في حوالي 10 أقراص من سلفات أو غلوكونات الفيّروز ferrous في التسمم الحاد، كَمُقابل للتحميل المفرط overload المُزمن. وله ألفة مهملة للمعادن الأخرى بوجود زيادة من الحديد.

يُعَدُّ الديسفيريوكسامين فعالاً في معالجة التسمم الحاد بالحديد وفي المعالجة وربما في تشخيص الأمراض المترابطة مع التراكم المزمن للحديد. ويتاح مستحضر موضعي من أجل فرط الحديد في العين ocular sidertosis.

الآثار الضائرة الخطيرة Serious adverse effects غير شائعة ولكنها تتضمن الأطفاح rashes والتفاعلات التأقية؛ يمكن أن يحدث السادّ cataract في العين، وتتضرّر الشبكية وقد يحدث الصمم deafness مع الاستخدام المزمن. يحدُث نقص ضغط الدم عند تسريب الديسفيريوكسامين بسرعة جداً ويوجد خطر من متلازمة الضائقة التنفسية عند البالغين (قد تكون قاتلة) بسبب التسريب infusion الذي يتعدى 24 ساعة[1].

التحميل المفرط المزمن للحديد Chronic iron overload

ينفرد البشر بعجزهم عن إطراح الحديد الزائد، فعند وجود استعمال غير مضبوط للحديد، يتراكم بدرجة مترقية فيمكن للمعالجة بالحديد حقناً وبكميات كبيرة أو بنقل الدم مئة مرة أو أكثر (مثل معالجة الثلاسيمية[2] thalassaemia) أن تؤدي إلى الداء الهيموسيديريـــني heamosiderosis.

معالجة Treatment التحميل المُفرِط المُزمن للحديد chronic iron overload، ومثال ذلك، داء ترسُّب الأصبغة

---

[1] TenenbeinM et al 1992 lancet 339:699.

[2] شخص عمره 26 عاماً مصاب بالثلاسيمية الكبرى بيتا نُقل له 404 وحدات من الدم على مدى عمره. فكانت مخزونات الحديد لديه كبيرة (تقدَّر بأكثر من 100 غرام) بحيث أثارَت كاشف المعدن عند نقطة تفتيش أمنـــي في أحد المطارات (Jim RTS 1979 Lancet 2: 1028).

الدموية haemochromatosis، المرضى المعتمدين على نقل الدم بسبب حالات انحلال الدم المزمنة، الثلاسيمية وحالات انحلال الدم المعندة مع التحميل المفرط للحديد التسريبي transfusional (الحُداد siderosis). إن مرمى المعالجة هو إنقاص مخزونات حديد الجسم عند المستويات قرب الطبيعة والمحافظة عليها لتجنُّب تضرر النسيج المصحوب مع التحميل المفرط overload للحديد.

يمكن نزع الحديد بالفصد venesection المتكرِّر في داء ترسب الأصبغة الدموية haemochromatosis عندما لا يوجد فقر دم. فالفصد المنفرد لحوالي 450 ميلي من الدم، في غياب فقر الدم، يزيل 200 – 250 ميلي غرام من الحديد ويمكن تكراره أسبوعياً عند المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية حتـــى يصل الفيّريتين ferritin إلى المجال الطبيعي. وتُتطلب المعالجة المحافظة بإجراء الفصد كل 3 – 4 شهور بعد الإزالة الكاملة لِحمْل load الحديد. وقد يتطلّب عدد قليل من المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية وفشل القلب معالجةً خالبة chelation

يتطلّب المصابون بالحُداد التسريبـــي transfusion siderosis برنامجاً طويل الأمد من *المعالجة الخالبة chelation therapy* ونبدأ بالمعالجة الخالبة بعد حوالي 10 – 20 نقلاً دموياً في حوالي 3 سنوات من العمر عند المرضى المعتمدين على نقل الدم منذ سن الرضاع infancy (الثلاسيمية الكبرى، وفقر الدم الخِلْقي congenital المُعَنِّد). ونبدأ بالاستخلاب chelation بعد حوالي 20 نقل للدم أو عندما يصل فيّريتين ferritin المصل إلى حوالي 2 – 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي عند المرضى الأكبر عُمراً المصابين بحالات فقر الدم المُكْتَسَبة aquired المعتمدة على نقل الدم.

يمكن أن يُجرى *الاستخلاب chelation* على نحو فعال فقط بإعطاء الديسفيريوكسامين حقناً بطيئاً تحت الجلد أو وريدياً من خلال قِثطار مستقر indwelling catheter بمضخة حقن محمولة portable syringe pump، أي على مدى 9 – 12 ساعة ليلاً، لمدة 5 ليالي في الأسبوع. ويُتَجنَّب إعطاء حمض الأسكوربيك فموياً الوقت نفسه، لأنه يزيد إتاحة الحديد الحرّ للاستخلاب ولكنه يحمل اختطار تحريك الحديد من مقرات التخزين الشبكي البطانـــي reticuloendothelial المأمونة نسبياً إلى تجميعه pool سامة في الخلايا المتنية parenchymal cells. يمكن لهذا التدبير أن يضع المريض المعتمد على نقل الدم في توازن سلبـــي مرغوب للحديد. وغالباً ما يُعَد الامتثال compliance مشكلةً، ويُعَدّ صعباً بصفة نموذجية في أثناء الأعمار بين الثالثة عشر والتاسعة عشر teenage والذين تعتمد حياتهم على نقل الدم. إن تكلفة المعالجة الخالبة لفترة طويلة ضخمة حالياً وتزيد المشاكل الأخلاقية الكبيرة في الدول الفقيرة اقتصادياً حيث يعيش معظم المرضى مع الثلاسيمية والاعتلالات الهيموغلوبينية heamoglobinopathies.

إن العامل الخالب للحديد الممتص عن طريق الفم، غير باهظ الثمن، الفعال والمأمون يُحَسِّن الامتثال ويحسن جودة حياة المصابين. إنّ الديفيريبرون deferiprone، الذي هو الأفضل من بين العديد من العوامل المفحوصة، أقل فعاليةً من الديسفيريوكسامين desferrioxamine ويحمل اختطار ندرة المحببات agranulocytosis وقد يسبب نفسه تليُّفاً نسيجياً. لا يزال خاضعاً للتجربة السريرية ولكنه قد يكون ساماً جداً للاستخدام العام.

الفيتامين Vitamin B_{12}

فقر الدم الوبيل PERNICIOUS ANAEMIA

جرى إثبات الحاجة إلى عاملينِ لشفاء فقر الدم الوبيل في عام 1925: أحدهما في الغذاء (العامل الخارجي extrinsic factor) والآخر في عصارة المعدة (العامل الداخلي intrinsic factor).

- عُزِل *العامل الخارجي*، وهو السيانوكوبالامين cyanocobalamin (الفيتامين B_{12}) عام 1948.
- يعمل *العامل الداخلي* (وهو بروتين سكري glycoprotein يُفـــرَز بوساطة الخلايا الجدارية parietal cells لقاع fundus وفؤاد cardia المعدة) كمجرَّد ناقل vehicle لحمل العامل الخارجي الهام إلى الجسم عن طريق مستقبلات في

اللفائفي ileum.

الكوبالامينات COBALAMINS

تتألف الكوبالامينات من عائلة من المركبات التي تتشارك ببنية معقدة. يُعرَف الفيتامين B_{12} بالسانوكوبالامين cyanocbalamine لأنه عندما عُزِل أصلاً، حَصَل خطأ في المختبر إذ وضعت مجموعة سيان في الموضع بيتا β للكوبالت. إن الفيتامين B_{12} إنزيم خلوي فعال ضروري لنـزع الميثيل من رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate لتخليق الدنا DNA. لا يمكن للحيوانات تخليق الكوبالامين ولذا فهي تعتمد في الحصول عليه من الأحياء الدقيقة بصفة مباشرة أو غير مباشرة. يُنتَج الكوبالامين. في الطبيعة بوساطة الأحياء الدقيقة المنتجة للكوبالامين فقط، وتحصل العواشِب herbivores على إمدادها من النباتات الملوثة بالجراثيم والبراز. أمّا اللواحم carnivores فتحصل على إمدادها باتبلاع النسج العضلية والمتنية parenchymal لهذه الحيوانات. ويُعَد البروتين الحيواني المصْدَر الغذائي الرئيسي للكوبالامين عند الإنسان، ومع أن الجراثيم في القولون البشري تُخلِّق الكوبالامين، فإنه يتكوَّن بطريقة بعيدة جداً عن الامتصاص بوساطة نظام النقل اللفائفي ileal. وتُعاني الأرانب البرّية من عوز الفيتامين B_{12} إذا لم تأكل برازها.

يمتص حوالي 70% من الكوبالامين المهضوم بوجود العامل الداخلي وأقل من 2% في غيابه. وقد يُمتَصّ بعض السيانوكوبالامين بالانتشار المُنْفعِل، أي بصفة مستقلة عن العامل الداخلي، وقلّما يعوّل على ذلك إلاّ مع الجرعات الضخمة. يتمخَّض العوز الغذائي فعلياً عند الناس الفقراء العاجزين عن شراء اللحم، وعند النباتيين تماماً Vegans، ولاسيما النباتيون غير المتوافقين.

يؤدي عوز **Deficieny** الفيتامين B_{12} في الجسم إلى ما يلي:

- فقر الدم الضخم الأرومات Megaloblastic anaemia.
- تنكّس الدماغ، والحبل الشوكي (تنكُّس توليفي تحت حاد) والأعصاب المحيطية؛ وقد تكون الأعراض نفسية وفيزيائية.
- الشذوذات في النسيج الظهاري epithelial، ولاسيما في السبيل المضمي، ومثال ذلك، التهاب اللسان sore tongue وسوء الامتصاص.

الامتصاص والنقل
ABSORPTION AND TRANSPORT

إن المطلَب اليومي للكوبالامين حوالي 3.0 مكروغرام. يحصل الامتصاص في اللفائفي ileum النهائي على نحو رئيسي، يُحمّل في البلازما مرتبطاً مع البروتينات. يُحمَل حوالي 90% من الكوبالامين الممتص حديثاً أو المُعْطى على الترانزكوبالامين II transcobalamin وهو بروتين ناقل هام يُصَفّى سريعاً من الدوران (العمر النصفي 6 – 9 دقائق). يُسبِّب العوز الوراثي للترانـزكوبالامين II عوز الكوبالامين الوخيم. يرتبط حوالي 80% من جميع الكوبالامين الدوراني مع الترانزكوبالامين I (العمر النصفي 9 – 12 يوماً) الذي قد يُعَدّ شكلاً تخزينياً بلازمياً (وليس لعوزه الوراثي أي نتائج). يعمل الكوبالامين في شكله المُختَزَل reduced كوب (I) آلامين cab (I) alamin كتميم إنزيم coenzyme لسنتاز الميثونين methionine synthase في التفاعل المولِّد لرباعي هيدروفولات tetrahy-drofolate، ولابدَّ من وجوده لتخليق الدّنا DNA والرّنا RNA.

لا يُستقلب الكوبالامين بدرجة هامة ويَمُرّ على الصفراء (ويمكن للمرض المعوي أن يقطع الدوران المعوي الكبدي ويُسَرِّع بدء العوَز السريري)، ويُطْرَح بالكلية. يُقدَّر مخزون الجسم بحوالي 5 ميلي غرام (معظمها في الكبد) وهي كافية لمدة 2 – 4 سنوات إذا توقّف امتصاصه.

دواعي استعمال الفيتامين B_{12}
INDICATIONS FOR VITAMIN B_{12}

يُعطى للوقاية والشفاء من حالات عَوَزه. ويُفَضَّل الهيدروكسوكوبالامين للاستعمال السريري.

فقر الدم الوبيل (الأديسوني) Pernicious anaemia (Addisonian). تعجز المخاطية المعدية الضامرة atrophic عن إنتاج العامل الداخلي (حمض) بسبب تفاعل مناعي ذاتي في

الخلايا الجدارية المعدية وبسبب العامل الداخلي نفسه، ثمة فشل في امتصاص الفيتامين B_{12} في اللفائفي النهائي لذا ينتج العَوَز ويختلف مآل prognosis المصاب بفقر الدم الوبيل غير المصحوب بمضاعفات والممكن علاجه بالهيدروكسوكوبالامين، قليلاً عن المآل في بقية المجتمع على الرغم من اسمه (الذي أعطي عندما لم يكن علاجه معروفاً إذ اعتقد بأنه اضطراب وَرَمّي neoplastic ناجم عن ظهور نقي العظم ذي الأرومات الضخمة megaloplastic). تنشأ المضاعفات العصبية، خاصة الشَّناج spasticity، فقط بعد العوَز الوخيم المطوَّل ولكنها قد تكون دائمة؛ نادراً ما تشاهَد اليوم. إن الإزالة الكاملة للمعدة أو ضمور الغشاء المخاطي الباقي بعد استئصال المعدة postogastrectomy قد يؤدي بعد عدة سنوات إلى فقر دم مشابه.

متلازمات سوء الامتصاص Malabsorption synd-romes يشيع عَوَز الفيتامين B_{12} في متلازمة العروة الراكدة stangnant loop syndrome (فرط نمو الجراثيم التـــي تتنافَس على الكوبالامين المتاح ويمكن شفاؤها بمضادات المكروب الواسعة الطيف)، وقطع اللفائفي ileal resection، وداء كون Crohn's disease والذرب المداري tropical sprue المزمن الذي يصيب اللفائفي النهائي terminal ileum، على الرغم من حدوث فقر الدم الضخم الأرومات على نحو متأخّر نسبياً فقط. يمكن *للدودة الشريطية Diphyllobothrum latum* السمكية fish أن تصيب البشر الذين يأكلون بطارخ (بيوض السمك) سمك الماء العذب النيئة أو المطبوخة جزئياً، ويمكنها النمو حتـــى 10 أمتار في المعي وتتنافَس على الكوبالامين المأكول (المُزدَرَد).

لقد عُزِيَ التسمم بالتبيغ *tobacco amblyopia* إلى التسمم بالسيانيد من التبغ القوي الذي يتداخل مع وظيفة تميم إنزيم coenzyme الفيتامين B_{12}؛ يمكن إعطاء الهيدروكسوبالامين hydroxocobalamine (وليس السيانوكوبالامين).

تشخيص عوز الفيتامين B_{12}
DIAGNOSOS OF B_{12} DEFICIENCY

إنّ التركيز المصلي للفيتامين B_{12} منخفض (الطبيعي – 925 170 نانوغرام/لتر). وتوجد قلّة الكريات الشاملة pancyto-penia في العَوَز الوخيم، يُظهِر الفِلْم الدموي تَبَكُّل الكريات المتفاوت anisopoikilocytosis مع خلايا كُبْروية بيضاوية oval macrocytes وعَدِلات مفرطة التقطُّع (الشُدَف) hypersegmented neutrophils؛ يكون النقي ضخم الأرومات. ويمكن استعراف أضداد العامل الداخلي في مصل كثير من المصابين بفقر الدم الوبيل.

يُساعد امتصاص فيتامين B_{12} المُشِعّ (اختيار شيلينغ Schilling test) في التمييز بين السببين المعدي والمعوي.

أولاً: يُعطى المريض جرعة صغيرة من فيتامين B_{12} المُشِعَ radioactive فموياً، وجرعة ضخمة من الفيتامين B_{12}، غير المشع بالعضل في الوقت نفسه. تُشبِّع الجرعة الضخمة المحقونة مقرات الارتباط بحيث لا يمكن لأي جرعة فموية مُشعّة ممتصَّة أن تقوم بالارتباط ولَسوف تُزال في البول، بحيث يمكن قياسها بسهولة (يظهر > 10% من الجرعة المُعطاة في بول 24 ساعة في الحالة الطبيعية إذا كانت وظيفة الكلية طبيعية أيضاً). أمّا في فقر الدم الوبيل وفي سوء الامتصاص، فيُهمل الامتصاص من المعي ولذا لا يظهر النشاط الإشعاعي radioactivity في البلازما (مقاساً أثناء 8 – 12 ساعة لاحقاً) وفي البول أو يكون مهملاً.

ثانياً: يُعاد الاختبار مع إضافة العامل الداخلي إلى جرعة الفم. فيُمتَص فيتامين B_{12} المُشِعّ الآن في فقر الدم الوبيل (ولكن ليس في حالة سوء الامتصاص) ويُتَحَرَّى في البلازما، والبول ونحتاج إلى هاتين الخطوتين من الاختبار لزيادة معوليّة تشخيص فقر الدم الوبيل إلى حدها الأعظم.

موانع استعمال الفيتامين B_{12}
CONTRAINDICATIONS TO VITAMIN B_{12}

يُعَدّ فقر الدم غير المُشَخَّص على نحو حاسم مانع استعمال هام. يجب أن تكون معالجة فقر الدم الوبيل كافيةً ولمدى الحياة، لذا يُعَدّ التشخيص الدقيق أساسياً. يتداخل الفيتامين B_{12} حتـــى بالجرعة المفردة مع الصورة الدموية hematological picture لعدة أسابـــيع (يعود تكوين الدم ضخم الأرومات إلى الطبـــيعي أثناء 12 ساعة)، على الرغم من بقاء اختبار

شيلينغ تشخيصياً.

المستحضرات والاستعمال

PREPARATIONS AND USE

يُربَط *الهيدروكسوكوبالامين* *hydroxocobalamine* ببروتين البلازما إلى مدى أكبر من السيانوكوبالامين، بحيث يكون أقل حرية للانطراح في البول بعد حقن جرعات أدنى نوعاً ما، وبفواصل أطوَل وكافية علاجياً. وهكذا يُفضَّل الهيدروكسوكوبالامين على *السيانوكوبالامين*، ويُعتقَد بأن الأخير يعطي نتائج مُرْضِيَة بقدر ما تكون الجرعات المُعْطاة أكبر بكثير من الحالة الفيزيولوجية. يبقى السيانوكوبالامين متاحاً.

إن الجرعة البدئية للهيدروكسوبالامين في حالات فقر الدم بعَوَز الكوبالامين التـي تتضمن فقر الدم الوبيل غير المصحوب بمضاعفات هي 1 ميلي غرام بالعضل كل 2 – 3 أيام حتـى 5 جرعات لتحريض الهدأة remission وإعاضة المخزونات stores. وأمّا الجرعة الصائنة فهي 1 ميلي غرام كل ثلاث شهور؛ لن تجد الجرعات الأعلى مقرات ارتباط وستُطرح في البول. تُبرِّر الجرعات الأعلى أثناء الدَيال dialysis الكلوي أو الصِفاقي pertional إذ تزداد تصفية الهيدروكسي كوبالامين hydrox colalamine ويُمَثِّل ارتفاع حمض الميثيل مالونيك methylmalonic acid كناتج وكَذلك الهوموسيستيين homocysteine عامل اختطار مستقل من أجل الأحداث الوعائية عند هؤلاء المرضى (انظر لاحقاً).

تفشل إضافات الجرعة الروتينية المنخفضة من الهيدروكسي كوبالامين والفولات folate والبيريدوكسين في السيطرة على فرط هوموسيستيين الدم hyperhomocysteinaemia لدى حوالي 75% من مرضى الدَيال ولكن تُعَدُّ الجرعات فوق الفيزيولوجية فعّالة وهي: هيدروكسي كوبالامين 1 ميلي غرام/يوم، وحمض الفوليك 15 ميلي غرام/يوم وبيرويدوكسين 100 ميلي غرام/يوم.

يشعر المريض بالتحسن بعد يومين من بدء المعالجة، وتبلغ الخلايا الشبكية reticulocytes الذروة بعد 5 – 7 أيام ويرتفع الهيموغلوبين وعدد الكريات الحمر والهيماتوكريت بنهاية الأسبوع الأول. تعود هذه المناسب indices إلى الطبيعي خلال شهرين بغض النظر عن المستوى البدئي. يشير الفشل في الاستجابة إلى التشخيص المغلوط أو المنقوص (وجود عَوَزْ مشتَرَك في عامل دموي آخر). غالباً ما يستنفَد التنبيه البدئي لتخليق الهيموغلوبين مخزونات الحديد والفولات folate فقد يُحتاج لإضافتها. قد يحدث نقص البوتاسيوم في *الدم* *hypokalaemia* عند ارتفاع استجابة الكرية الحمراء في الحالات الوخيمة. ويُعزى إلى قَبْط البوتاسيوم عبر جملة الحُمْر erythron (كتلة الكرية الحمراء) فينبغي إعطاء البوتاسيوم بالفم قبل الشروع بالمعالجة عند المريض ذي مستويات البوتاسيوم المنخفضة أو الحدّية borderline. وبمجرد استبعاد الأسباب البديلة أو الإضافية لفقر الدم، ينبغي معالجة الاستجابة المنقوصة بزيادة تواتر الحقنات وكذلك المقدار (بسبب الفقدان البولي الناتج عن التراكيز البلازمية المرتفعة). ويُعَدّ عكس الضَرَر العصبـي بطيئاً (ونادراً ما يكون ملحوظاً) وتتعَلّق درجة الشفاء الوظيفي على نحو معكوس بمدى الأعراض وأمدها.

لابُد من تعيين الهيموغلوبين كل 6 شهور على الأقل لضبط كفاية المعالجة وللتحري الباكر عن فقر الدم بعوز الحديد بسبب فقدان حمض المعدة achlorydria (يشيع عند المصابين بفقر الدم الوبيل > 60 عام) أو سرطانة المعدة التـي تحدث لدى حوالي 5% من المصابين بفقر الدم الوبيل.

يُعَدّ الإعطاء كسعوط snuff أو ضَبُوب aerosol فعالاً عندما تُرفَض الحقنات injections أو تكون غير عملية (الأرجية النادرة، واضطراب النـزف)، ولكن هذه الطرق أقل مُعَوِّليةً. وربُما تُفَضَّل الجرعات الفموية اليومية الضخمة (1000 مكروغرام)؛ ويجب إعاضة المخزونات المستنفَدَة بالكوبالامين حقناً قبل التحوُّل إلى المستحضر الفموي؛ ويجب أن يمتثل المريض؛ أن يكون رصد الدم أكثر تواتراً ويجب كذلك إثبات أن مستويات الفيتامين B_{12} المصلية كافية.

الآثار الضائرة لا تحدث فعلياً، ولكن يُعَدّ استعمال الفيتامين B_{12} "كمقوٍ tonic" إساءةً لدواء قوي، إذ قد يجعل تشخيص فقر الدم الوبيل غامضاً، وهو أمر هام جداً لِمَرَض

يتطلب طوال الحياة وتعتريه مضاعفات عصبية خطيرة. وللخطر الأخير أهمية خاصة عندما يُشَخَّص فقر الدم الضخم الأرومات بسبب فقر الدم الوبيل على نحو خاطئ بأنه ناجم عن عَوَز الفولات folate؛ هُنا إذا استعمل حمض الفوليك منفرداً (انظر أدناه) قد يسرِّع ترقِّي التَّنَكُّس degene-ration المشترك تحت الحاد للجهاز العصبـــي.

حمض الفوليك (حمض بتيرويل غلوتاميك) Folic acid (pteroylglutamic acid)

سُمّي حمض الفوليك[3] بهذا الاسم لأنه اكتُشِفَ كعامِل نمو للجراثيم الموجود في أوراق السبانخ spinach. وهو واحد من مجموعة الفيتامين B، وتبيَّن الآن بأنه المادة نفسها الموجودة في الخميرة yeast والكبد والتـــي شَفَت فقر الدم الكبير الكريات macrocytic anaemia عند النساء الهنديات.

الوظائف FUNCTIONS

لا يعدُّ حمض الفوليك بحد ذاته فعالاً؛ إذ يتحوَّل إلى تميم إنزيم coenzyme فعال بيولوجياً هو حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydrofolic acid، الهام للتخليق البيولوجي للحموض الأمينية والدَنا DNA ومن ثمّ في انقسام الخلية. *حمض الفولينيك folinic acid* هو المشتق الفورميلي لحمض رباعي هيدروفوليك ويستعمل حمض الفولينيك لتجاوز الإحصار عندما يفشَل الجسم في التأثير على تحوُّل حمض الفوليك (راجع مناهضات حمض الفوليك الفصل 30). إن حمض الأسكوربيك يحمي حمض رباعي هيدروفولات من الأكسدة؛ مع أن فقر الدم بعوز الفيتامين C/البَثَع scurvy ذو أرومات حمراء سوِّية، فقد يكون ضخم الأرومات megaloblastic بسبب عَوَز حمض رباعي هيدروفوليك.

يؤدي عوز حمض الفوليك إلى فقر الدم الضخم الأرومات لأنه ضروري لإنتاج البورينات purines والبريميدينات pyrimidines، وهي الطلائع الضرورية للحمض النووي منـــزوع الأُكسيجين (الدَنا DNA). ينجم النقي الضخم الأرومات بعوَز الكوبالامين عن التداخل مع استعمال حمض الفوليك ويُمكن عَكْس التبدّلات الشكلية morphological لِعَوَز الكوبالامين بوساطة حمض الفوليك. ولابد من إدراك أن حمض الفوليك لا يتيح معالجةً كافية لفقر الدم الوبيل. ولا يمكن للفيتامين B_{12} أن يوفر معالجةً كافية لفقر الدم الضخم الأرومات بعوَز حمض الفوليك، على الرغم من حدوث استجابة جزئية إذ يقوم الفيتامين B_{12} بدورٍ في استقلاب الفولات folate.

الوجود والمتطلبات OCCURRENCE AND REQUIREMENTS

يُعَدّ حمض الفوليك واسع التوزّع، ولاسيّما في النباتات الخضراء، والخميرة، والكبد. وتبلغ المتطلبات اليومية من حمض الفوليك عند البالغ حوالي 50 – 100 مكروغرام، ويتاح ذلك في نظام غذائي يحتوي حوالي 400 مكروغراماً من عديد الغلوتامات polyglutamate. أما متطلبات الأطفال فهي 50 مكروغراماً في اليوم حوالي 5 أضعاف زيادة على قاعدة الوزن. تدوم مخزونات الجسم حوالي 4 شهور.

دواعي الاستعمال INDICATIONS

يستعمل حمض الفوليك للوقاية أو الشفاء من عوز الفولات الناجم عن نقص الإمداد أو زيادة المتطلبات.

العوز الغذائي Dietary deficiency يشيع عوز الفولات كثيراً في حالات سوء التغذية العامة في الدول النامية، ويُعَدّ مشكلةً خصوصية عند الأطفال. أما في الدول الغربية فيحدث عوز الفولات عند الكحولين، وعند بعض متبعي نُظُم التغذية المُنحِّفة slimming، وعند المسنين، والمرضى الواهنين infirm والنفسيين.

الحمل Pregnancy. يزداد متطلَّب حمض الفوليك إلى 300 – 400 مكروغرام في اليوم. ولا يمكن تلبية ثلث هذا المتطلب من النظام الغذائي للنساء في المجتمعات الغربية، وتعَدّ المشكلة أكبر في الدول الأقل تطوراً اقتصادياً، إذ يتفاقَم العَوَز الغذائي بالتحول الكبير للكريات الحمر بسبب اعتلالات الهميوغلوبين والملاريا الوبائية. لذا يُضاف حمض الفوليك إلى

[3] لاتينية: الورق folium.

الحديد للوقاية من فقر الدم أثناء الحمل. وتبلغ الجرعة المُحتاجة حوالي 300 مكروغرام من حمض الفوليك في اليوم، وهي غير كافية لتبديل الصيغة الدموية لفقر الدم الوبيل، ولذا لا يوجد احتطار من تقنيع هذا المرض (يُعَدّ فقر الدم الوبيل نادراً جداً أيضاً عند النساء في سنّ الإنجاب وربما يتنافَر مع الحمل الناجح). ويتاح عدد ضخم من مستحضرات الحديد مع حمض الفوليك (راجع المعالجة بالحديد أعلاه). وهي ملائمة للوقاية فقط. ويمكن استعمال جرعات أضخَم في علاج فقر الدم أثناء الحمل (انظر أدناه)؛ سيهدأ المرض عفوياً بعد أسابيع من الولادة. وقد لا تُقنّع المعالجة الكثيفة بالحديد أثناء الحمل عَوَز الفولات. وتبقى المتطلبات زائدة أثناء الارضاع.

الوقاية من عيب القناة العصبية الجنينية (السنسنة المشقوقة) prevention of fetal neural tube defect (spina bifida). تبيَّن في تجربة لمدة 8 سنوات أن إضافات حمض الفوليك قبل الحمل وأثناء الأسابيع الأولى منه تقي من الحالة في الحمول التالية لمولود مُعدى[4]، لذا تُنصَح النساء اللاتــي يأمِلن في الحمل واللاتــي وَلَدنَ من قبل أطفالاً مصابين، بتناول حمض الفوليك 5 ميلي غرام/يوم. وينبغي تناول 400 مكروغرام/يوم قبل الحمل، أو بعد تشخيص الحمل فوراً للوقاية من الحدوث الأوّل[5]. وينبغي إضافة الفولات أثناء الأثلوث الأول من الحمل في كلا الحالتين.

الرضّع الخدج Premature infants. يحتاجون إلى الإضافة لأن هؤلاء الرضّع يفتقرون إلى بناء مخزونات الفولات التــي تحدث في الأسابيع القليلة الأخيرة من الحمل.

متلازمات سوء الامتصاص Malabsorption syndromes. غالباً ما يؤدي ضعف امتصاص حمض الفوليك من الأمعاء الدقيقة إلى فقر دم ضخم الأرومات، ولاسيما في اعتلال الأمعاء المتحسّسة للغلوتين gluten والذَرَب المداري tropical sprue.

الأدوية Drugs. كثيراً ما تُحدث الأدوية المضادة للصرع، ولاسيمّا الفينيتوين، والبريمديون والفينوباربيتال، فقر دم كبير الكريات macrocytic يستجيب لحمض الفوليك. وقد يكون ذلك بسبب تحريض الإنزيم بمضادات الصرع، ممّا يزيد الحاجة لحمض الفوليك في إنجاز تفاعلات إضافة الهيدروكسيل hydroxylation (راجع الصرْع) وقد تُكْتَنَف عوامل أخرى كالامتصاص المنقوص. ويسبب إعطاء حمض الفوليك معاودة النوبات seizures لدى بعض المرضى. قد تتداخل بعض مضادات الملاريا، مثل البيريميثامين pyrimethamine، مع تحوُّل الفولات إلى حمض رباعي هيدروفوليك الفعّال، مسبِّباً فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia. وقد يسبب الميثوتريكسات methotrexate، وهو مناهض آخر للفولات فقر دم ضخم الأرومات ولاسيما عند استخدامه لمدة طويلة في ابيضاض الدم leukaemia، والتهاب المفاصل الروماتيزمي والصَدَفيّة.

الأسباب المتنوّعة لزيادة استعمال حمض الفوليك أو نقصانة Miscellaneous cause of excess utilization or loss. يزداد طَلَب الفولات في حالات انحلال الدم المزمنة، إذ يَتَسَرَّع تكوين الحُمْر erythropoiesis، وينقص في تَلَيُّف النقيّ myelofibrosis، تكوين الدم haemopoiesis، ويزداد طَلَب الفولات. وعلى نحو مشابه، فإن الانفصال المفرِط لخلايا الجلد في التهاب الجلد التقشّري exfoliative، والحالات الالتهابية، مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي، والمرض الخبيث (الورم اللمفي lymphoma)، يمكن أن تؤدي لِعَوَز الفولات. وقد يكون الفقدان أثناء انحلال الدم المزمن كافياً لتطلُّب الإعاضة.

موانع الاستعمال CONTRAIDICATIONS

يعد فقر الدم ضخم الأرومات المُشَخَّص على نحو غير دقيق مانع الاستعمال الرئيسي. فيمكن لتكاثر خلايا الورم في بعض السرطانات أن يعتمد على الفولات، وينبغي استعمال حمض الفوليك في المرض الخبيث فقط عندما يتمَخَّض عن فقر دم بعوز الفولات.

المستحضرات وتقدير الجرعة
PREPERATION AND DOSAGE

يؤخَذ حمض الفوليك النخليقي فموياً؛ غالباً ما يعطى 5

---

[4] MRC Vitamin Study research group 1991 Lancet 338:131

[5] اقترح إضافة 5 ميلي غرام/يوم من حمض الفوليك لإنقاص كامل للاختطار Wald N J, Law M R, Morris JK et al 2001 Quantifying the effect of folic acid. Lancet 358:2069 – 2073

ميلي غرام يومياً لمدة 4 أشهرُ للمعالجة، أو لمدة غير محدودة طالما لا يمكن إزالة سبب العَوَز؛ قد يُحتاج إلى 15 ميلي غرام/يوم في حالات سوء الامتصاص ويعتقد بأن 5 ميلي غرام كافية عادةً. ولا يوجد ميزة في إعطاء حمض الفولينيك عِوضاً عن حمض الفوليك، باستثناء علاج التأثيرات السامة لمناهضات حمض الفوليك مثل الميتوتريكسات ("الإنقاذ rescue" بحمض الفولينيك، راجع الفصل 30).

- راجع ما سبق للوقاية بالحديد أثناء الحمل.
- للوقاية من أمراض انحلال الدم والدَيال الكلوي: 5 ميلي غرام في اليوم أو في الأسبوع بحسب الحاجة.

الآثار الضائرة Adverse reactions نادرة: إذ تحدث الأرجية، وقد تؤرِّث الحالة الصرعية status epilepticus.

عوامل النموّ المُكوِّنة للدَم

Haemopoietic growth factors

يسمح استنساخ cloning مورِّثات genes عوامل النمو وتكنولوجيا الدَنا المأشوب recombinant DNA بإنتاج كمية كبيرة من السيتوكينات، من أجل الاستعمال السريري. ويجري توفير عوامل النمو الآن لتنبيه الخطوط الخلوية لسلسلة الكريات الحُمْر وللنقي. كثيراً ما تكون هذه العوامل مفيدةً بوجود قلة كرِّيات cytopenia، سَواءٌ بسبب المرض أم بسبب المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic.

الإريثروبويتين (مُكوِّن الحُمْر) ERYTHROPOIETN

الإريثروبويتين هو هرمون بروتيني سكري مُرَمَّز encoded بوساطة مورثة gene على الذراع الطويل للكروموزوم 7 (7q)، ويُنتَج 90% في الكلية (والباقي في الكبد ومقرّات أخرى) استجابةً لنقص التأكسج hypoxia. ويتعلّق فقر الدم في الفشل الكلوي المزمن إلى حد كبير بفشل الكليتين المريضتين في صنع كمية كافية من الإريثروبوتين. فالفعل الرئيسي لهذا الهرمون هو تنبيه التكاثر والنجاة والتمايز لطلائع الكريات الحُمْر. أصبحت صناعة الإريثروبويتين للاستعمال السريري ممكنة عندما نجح غرز المورثة البشرية له في خلايا مبيض القداد hamster المزروعة.

الإبوتين Epoetin (إريثروبويتين بشري مشتق بالتأشيب) يجب أن يعطى تحت الجلد (قد يكون أكثر فعالية) أو في الوريد؛ يبلغ العمر النصفي 4 ساعات ولا يبدو فعالاً بالدَيال dialysis. تحدث استجابة الخلايا الشبكية reticulocyte الأعظمية في 4 أيام. يُعَدّ الإعطاء الذاتي في المنزل ثلاث مرات أسبوعياً عملياً؛ تُضبَط الجرعة بالاستجابة. ويجب أن تكون مدخرات الحديد كافية للتكوين الأمثَل للحُمْر erythropoiesis، أي ينبغي أن يتعدّى فيرِّيتين المصل 100 مكروغرام/لتر. يتوافر الإبوتين كمستحضرين هما، *إبوتين ألفا epoetin alpha* و*بيتا beta*، وهما متبادلان داخلياً.

يُعَدّ الإبوتين فعّالاً في فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن إلى المدى الذي يحسِّن جودة حياة المرضى على نحو هام. فلا يعتمد المرضى على نقل الدم، مع المنفعة العظيمة لخدمات نقل الدم وللمرضى أنفسهم.

يستعمل الإريثروبوتين المأشوب أيضاً في فقر الجم في التهاب المفاصل الروماتيزمي، وعدم نضج الكريات prematurity بعد المعالجة الكيميائية للسرطان، وخَلَلْ تنسُّج النقي mylodysplasia، والإيدز المُعالَج بالزيدوفودين zidovudine، ولتحسين جودة جَمْع الدم الذاتي المنشأ قبل الجراحة. وقد أساء استخدامه الرياضيون في حلبات السباق بالدراجات وغيرها الساعين للكسب بزيادة تراكيز الهيموغلوبين.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تحدث زيادة معتمدة على الجرعة في ضغط الدم الشرياني عقب ارتفاع في كتلة الكريات الحمر واعتلال الدماغ عند بعض المرضى المفرطي الضغط سابقاً. وقد يُصاب مرضى تحويلات الدّيال dialysis الشريانية الوريدية، ولاسيّما المعرّضين للاختطار بالخثار كنتيجة لزيادة لزوجية الدم.

قد يحدث عوز الحديد حيث يتقدَّم تكوين الدم على توافر مخزونات الحديد، ويمكن أن يكون هذا سبباً للاستجابة المنقوصة للهرمون؛ وقد يُحتاج إلى المعالجة بالحديد حقناً. وقد تُرافق الأعراض المشابهة للنــزلة influenza الحقنات الوريدية الأولى.

العوامل المنبِّهة للمستعمرات

COLONY –STIMULATING FACTORS

يُنبِّه عدد من السيتوكينات (راجع الفصل 15) فعالية النمو والتمايز والوظيفة للخلايا سليفة النقيَّة myeloid progenitor cells. ويَدُلّ اسم عديدات الببتيد هذه على وظيفتها فقد استعرِفَت بمقايسات مستعمرات سليفات نقي العظم في المختبر. تؤثّر على خلايا النقي التـي تتضمن الخلايا الجذعية stem cells المتعدِّدة الكوامِن multipotential (ولكن قد لا تؤثر على الخلايا المتعددة الكوامن غير الناضجة البتة immature)، والسليفات prognitors المتوسطة والخلايا الدورانية الناضجة mature. سيُوصف المُستَعَمل منها سريرياً لاحقاً.

العوامل المنبهة لمستعمرات المُحبَّبات Granulocyte colony-stimulating factors: GM-CSF هو بروتين 18 كيلو دالتون kDa مُرَمَّز بوساطة مورِّثة على الذراع الطويلة للكروموزوم 17 (17q)، ينبه تكاثر سليفات المُحبَّبات ويُنَشِّط وظيفة العَدلات neutrophils.

الفيلغراستين Filgrastin يُعد عاملاً مأشوباً recom-binant منبهاً لمستعمرات المحبَّبات البشرية. ترفَع الجرعة المفردة منه عدد العَدلات إلى 4 – 5 مرات في خلال عدّة ساعات ويدوم العدد الزائد حتـى 72 ساعة. يُصَفّى الدواء سريعاً بعد حقنه وريدياً (العمر النصفي 2 ساعة) ويعطى بالتسريب الوريدي أو حقناً تحت الجلد عند الضرورة لإطالة التركيز البلازمي. توجد التراكيز المرتفعة في البلازما، ونقي العظم والكليتين. يتدرَّك إلى مكوناته من الحموض الأمينية.

كثيراً ما يستعمل G –CSF لتحريك استعمال خلايا نقي العظم الجذعية إلى الدم المحيطي لدعم زرع سليفة الدم المحيطي الخيفيّة allogenic، والذاتية المنشأ autologous. يترابط استعمال سليفات الدم المحيطية كمقابِل لسليفات نقي العظم مع شفاء أبْكَر للعَدلات والصُفيحات، ونقل كريات حمر أقَلّ، وتخريج أبكَر من المستشفى.

إن الاستعمال الرئيسي الآخر لمركَّب G–CSF هو من أجل المصابين بندرة العدلات neutropenia كنتيجة للمعالجة الكيميائية السامة للخلية، ولتقصير أمد ندرة العدلات ولإنقاص المَرَاضَة بسبب العدوى. يستعمل أيضاً للغاية نفسها بعد زرع نقي العظم الذاتـي المنشأ أو الخيفي allogeneic، وفي فقر الدم اللاتنسجي، والإيدز، وندرة العدلات الخَلْقيَّة، الدورية والمجهولة السبب idiopathic. ويُعَدّ توليف G – CSF مع الإبوتين epoetin فعالاً في تدبير بعض المصابين بمتلازمات خلل التنسُّج النخاعي myelodysplastic. ولا يُحَسِّن G – CSF تعداد العَدلات فحسب، بل يحسن بأسلوب مثير المصابين بارتفاع الهيموغلوبين إستجابةً للإبوتين epoetin وربما بإنقاص إستماتة سلسلة الكريات الحمر (سبب عدم فعالية تكون الكريات الحمر).

التأثير الضائر Adverse effect. يحدث الألم العظمي النخاعي بالجرعات الوريدية المرتفعة. ويحدث كذلك ألم العضلات الهيكلية، وعسر التبول dysuria، وتضخم الطحال splenomegaly، والتفاعلات الأرجية والشذوذ في إنزيمات الكبد.

اللينوغراستيم Lenograstim مشابهة لما سبق.

العامل المنبه لمستعمرات الوحيدات والمحبَّبات Granu-locyte -monocyte colony-stimulating factor: GM-CSF، هو بروتين سكري ذو 14 – 35 كيلو دالتون kDa مُرَمَّز بوساطة مورثّة على الذراع الطويل للكروموسوم (5q) 5، وله طيف فعالية أوسع من G – CSF، ينبّه إنتاج الوحيدة monocyte والمُحبَّبة، مع تأثيرات وظيفية على نضج الخلايا لكلٍّ من الخطّين الخلويين cell lines.

المولغراموستيم Molgramostim (العامل المنبه لمستعمرات الوحيدات والمُحبَّبات البشري المأشوب) يمتلك عمراً نصفياً قَدْرُه 3 ساعات ويُحتاج للتسريب الوريدي أو تحت الجلد s.c للمحافظة على التركيز البلازمي. يستعمل المولغراموسيتم أيضاً لتحريك شليفات الدم المحيطية ولإنقاص المُحَرَّضة بالسمية الخلوية cytotoxic، وفي زرع نقي العظم وفقر الدم اللاتنسجي aplastic anaemia. هو أقـل استعمالاً الآن من G-CSF. يستعمل المولغراموستيم أيضاً لندرة العدلات الناجمة عن استعمال الغانسيكلوفير Ganciclovir وفي التهاب الشبكية retinitis بالفيروس المضخِّم للخلايا المتعلّق بالإيدز.

يبدو أنه يتآزر مع الأمفوتيريسين amphotericin في معالجة داء الشرشيات aspergillosis الرئوي الغَزَوي invasie ربما بتفعيل البلاعم macrophages وتحسين قتل الفطريات المُبْلَعَمَة.

الآثار الضائرة يسبب المولغراسيتم ألماً عظيماً نخاعياً، وأطفاحاً جلدية، ونواماً lethargy وألماً عضلياً لدى حوالي 10 – 20% من المرضى. وقد يسبب أيضاً الحمى، ويُمَثِّل تفسيرها مأزقاً سريرياً عند المصابين بندرة العدلات والمصابين بالإنتان sepsis في الوقت نفسه. تحدث انصبابات effusions جَنبيّة pleural وتأمورية عقب الجرعات المرتفعة.

الثرومبوبويتين Thrombopoietin، هو بروتين 36 كيلو دالتون kDa مُرَمَّز بوساطة مورِّثة على الذراع الطويلة للكروموسوم 3 (3q) ينبه النمو والتمايُز في سلفات النَوّاة megakaryocyte، ونضج النوّاءات ويشحَذ الصفيحات لتستجيب للمنبهات. لقد جرى فحص الثرومبوبويتين TP0 في عدد صغير من التجارب السريرية فوجد أنه يُنتج زيادة معتمدة على الجرعة في نوّاءات megakaryocytes نقي العظم وتعداد الصفيحات الدموية المحيطية. فإذا أثبت عدم سميته (التـــي تتضمن إمكانية تفعيل الصفيحات إلى الخثار، واختطار التليف النقيِّ) فقد يكون له دور في معالجة ندرة الصفيحات المُحَرَّضة بالمعالجة الكيميائية.

الهيدروكسي يوريا (هيدروكسي كارباميد) في فقر الدم المنجلي

Hydroxyurea (hydroxycarbamide) in sickle cell anaemia

يُكَوِّن الهيموغلوبين S (HbS) بَلْمَرات polymers عندما يُنـــزع منه الأُكسجين، في فقر الدم المنجلي، مما ينتج تبدّل شكل الكريات الحمر مع أقراص مرنة مُقعَّرة الوجهين إلى أشكال منجلية sickle صلبة مما يعيق جريان الدم. وهذا يزيد من الملامح السريرية لانحلال الدم بإنقاص بقيا الكرية الحمراء، فيحدث فقر ونوبات ألم في العظام. يتداخل الهيموغلوبين F (الهيموغلوبين الجنينـــي HbF) مع عملية البَلْمَرَة مِمّا يحمي ضد المرض.

الهيدروكسي يوريا hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد *hydroxcarbamide*) هو أول عامل متاح على نطاق واسع وقابل للتحمُّل ويوفِّر منفعةً حقيقية. يعمل بإحداث خلل في نضج الكريات الحمر وتعزيز إنتاج الهيموغلوبين الجنينـــي HbF. قد يكون طَرْز فعله أكثر تعقيداً؛ إن نقصان تعداد الكريات البيضاء قد يخفض الأحداث الوعائية الانسدادية، أما نقصان الكريات الحمر والالتصاقات البطانية فقد يكون لها تأثير مباشر. لوحظت التأثيرات النافعة عند البالغين والأطفال والرضع. إن إعطاء الهيدروكسي يوريا لمدة طويلة (هيدروكسي كارباميد) (قريباً من الجرعات السامة للنقي) يرفع الهيموغلوبين الجنينـــي HbF بحوالي 15 – 20% وينقص تواتر الدخول للمستشفى وينقص الألم ومتلازمة الصدر الحاد ونقل الدم. وقد لا تُنقِص المضاعفات العصبية مثل، السكتة. وقد يفشل حوالي 10 – 20% من المرضى في الاستجابة بسبب حالة نقي العظم، أو تأثيرات وراثية.

الآثار الضائرة Adverse effects. لا يمكن حتـــى الآن تقييم الاختطار على تكوين الكريات البيض لمدة طويلة. ولا تبدو آثار ضائرة على النمو أو التطور.

كثرة الحُمْر الحقيقية

Polycythaemia rubra vera

يُوسَم المسار السريري لكثرة الحمر الحقيقية (PRV) بالاختطار المرتفع والمضاعفات الخثارية وتباين وقوع التحوُّل إلى تليف النقي myelofibrosis أو ابيضاض الدم النقوي التنسجي myeloblastic leukaemia. أما غرض المعالجة فهو إنقاص اختطار الخثار إلى حده الأدنـــى والوقاية من الاستحالة (التحوُّل) transformation.

الفَصْد (بَضْع الوريد) Phlebotomy. الغرض هو إنقاص الهيماتوكريت إلى أقل من 0.45 بالفَصْد (300 – 500 ميلي لتر) كل يومين. ومن ثم يُحاوَل المحافظة على السوية بالفصد الموسمي. قد يحدث عوز الحديد ويحتاج للمعالجة مع أن ذلك قد يؤدي إلى فَصْد أكثر تواتراً.

يتطلّب معظم المرضى معالجة إضافية مثبطة (كابتة) للنقي

myelosuppressive. يُستطَب هذا عندما يُطلَب الفصد المتكرر للمحافظة على هيماتوكريت طبيعي أو عندما يستمر ارتفاع تعداد الصفيحات (اختطار مُضاف للخثار).

الفسفور المُشِع Radiophosphorus (P^{32})، فسفات الصوديوم المشعَّة sodium radiophosphhate يُعطى وريدياً. يتركَّز الفسفور في العظم والخلايا السريعة الانقسام، بحيث تتلَقّى طلائع (سليفات) الكريات الحمر في نقي العظم معظم الإشعاع β. تشبه التأثيرات ما يحدث في تشعيع كامل الجسم، ويعد P^{32} الخيار العلاجي في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV من أجل المرضى الذين تجاوزوا 65 عاماً (يحول تراكمه في الغدد التناسلية دون استخدامه عند المرضى الشباب). يتأجَّل التأثير الأعظمي على تعداد الدم 1 – 2 شهر بعد الجرعة المفردة التـــي غالباً ما تتيح سيطرةً لمدة 1 – 2 عام. إذ إنه يُنقص الأحداث الوعائية ويؤجّل الترقي إلى تليف النقي. ويُعَد الخمود الزائد لنقي العظم بما في ذلك الكريات البيض والصفيحات الأثر الضائر الرئيسي، ولكنه قلّما يكون خطيراً. يحدث ابيضاض نقوي حاد أكثر تواتراً عند المرضى المعالجين بالفسفور P^{32} ولاسيّما عندما يستخدم بالتوليف مع الهيدروكسي يوريا.

العوامل المؤلكة Alkylating agents. يُعَدّ بوسُلفان busulfan عاملاً ساماً للخلية مُحاكياً للإشعاع وهو فعال في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV، ينقص الأحداث الوعائية، ويؤجل تلُّف النقي. وينبغي حصر استعماله للمرضى الأكبر سنّاً لتأثيره القوي كَمُطَفِّر mutagenic، ينبغي تجنب الكلورامبوسيل chlorambucil والمعالجة الكيميائية التوليفية بسبب اختطار التكوين الزائد للكريات البيض.

الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد). يعتقد أن هذا المضاد الاستقلابـــي يحمل اختطاراً أقل من حيث تكوين ابيضاض الدم leukaemogenesis مقارنةً مع العاملَيْن السابقين، ولكن القلق ما يزال باقياً. يُنقص وقوع الخثار على نحو فعال ويعد أكثر قبولاً للمعالجة عند المرض الأكثر شباباً.

الأناغلريليد Anagrelide. يُعَد عاملاً فموياً مثبطاً لتكدُّس الصفيحات ولكنه بالجرعات الأقل يخفض تعداد الصفيحات عند الإنسان بسبب التأثير الواضح على نضج النوّاء megakaycocyte. وهو غير مُطَفِّر ويضبط كثرة الصفيحات thrombocytosis في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV، وكثر صفيحات الدم (ET) thrombocythaemia الأساسية. أمّا الآثار الضائرة فهي قلبية وعائية ومنها: الصداع، والضربات القلبية القوية، واحتباس السوائل واضطرابات النظم arrhythmias.

يُعَد *الانترفيرون الألفا interferon alfa* بديلاً آخر عند المرضى الأكثر شباباً، وربما لا يسبب تكوين الإيبضاض non – leukaemogenic.

الملامح الأخرى Other features. تعد الحكة pruritus إزعاجاً صعب التفريج؛ قد تُخفَّف بوساطة مُحصرات المستقبلة الهيستامينيه H_1 وH_2 منفردةً أو مجتمعةً. يُوَقّى من فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia، بسبب تحطم الخلية، باستعمال الآلوبورينول allopurinol، ويوقى من عوز الحديد والفولات بوساطة جرعات إستعاضة (بسبب الاستجابة السريعة للحُمْر erythron المتكاثر في النقي myeloproliferative). ويبقى الأسبرين مثاراً للجدل. ويمكن استعمال جرعة منخفضة من الأسبرين عندما يبقى تعداد الصفيحات مرتفعاً، أو يحدث الخثار على الرغم من المعالجة السابقة ولكن يفضّل تجنبه عند أصحاب السوابق النـــزفية.

فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemia

قد يكون فشل النقي (فقر الدم اللاتنسجي) أوّلياً، يُعَد 75% منه مكتسباً ومجهول السبب، يعدُّ 25% منه ثانوياً لبعض من العوامل التـــي تتضمن المواد الكيمائية (مثل، البنـــزين benzene)، والأدوية والعداوى. تُختار المعالجة بحسب وخامة قلّة الكريات cytopenia وعمر المريض، وإتاحة متبرِّع ملائم لنقي العظم، أو لسبب آخر أقل شيوعاً (إن عُرِف). تعد المعالجة الداعمة الجيدة هامة. يكون الاختيار العلاجي الرئيسي بين زرع نقي العظم الخيفي allogeneic والكبت المناعي، أي بالغلوبولين المضاد للمفاويات والسيكلوسبورين ciclosporin؛

ربما بعوامل النمو المكوّنة للدم haemopoietic (راجع ما سبق). تُعَد معدّلات البُقيا بعد الزرع الخيفي ضمن المجال 70 – 80% بحسب المعطيات المجموعة من مراكز الزَرْع بوساطة سجلات زرع نقي العظم الدولية، ويعتقد أن مَرَض الثوي (المضيف) مقابل الطُعْم (الزرع) المزمن سبب لاستمرار المراضة.

كبت المناعة immunosuppression يُعمد إليها عند المرضى غير المُرَشّحين لزرع نقي العظم بسبب العمر أو لافتقاد المتبرِّع (حوالي 70%). إن غلوبولين الحصان المضاد للخلايا التوتية Horse antithymocyte globulin (ATG) أو غلوبولين الأرنب المضاد للمفاويات rabbit antithymocyte globulin (ATG)، يُحَرِّضان الاستجابات الدموية (عدم الاعتماد على نقل الدم والخلوّ من العدوى) عند 40 – 50%. تُحَسِّن إضافة السيكوسبورين إلى ATG أو ALG معدلات الاستجابة إلى حوالي 70 – 80% ومعدلات البُقيا عند المستجيبين إلى 90%. تتضمن الآثار الضائرة لكل من ATG وALG التأق، واستثارة حالات قلّة الخلايا cytopenias، وداء المصل serum sickness. يُعَدّ السيكوسبورين ساماً للكلية. ويمكن لكلّ من G – CSF والإريثروبريتين أن يُحَسِّنا تعداد الدم عند المرضى المُعَنّدين وكذلك يمكن للأندروجينات أن تفيد بعض المرضى على نحو مشابه.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Andrews N C 1999 Disorders of iron metabolism. New England Journal of Medicine 341: 1986–1995

Botto L D, Moore C A, Khoury M J et al 1999 Neural tube defects. New England Journal of Medicine 341: 1509–1519

Castle W B 1966 Treatment of pernicious anaemia: historical aspects. Clinical Pharmacology and Therapeutics 7: 347

Ferner R E et al 1989 Drugs in donated blood. Lancet 2: 93–94

Oliveri N F 1999 The β-thalassemias. New England Journal of Medicine 341: 99–109

Roy C N, Enns C A 2000 Iron homeostasis: new tales from the crypt. Blood 96: 4020–4027

Spivak J L 2000 The blood in systemic disorders. Lancet 355: 1707–1712

Steinberg M H 1999 Management of sickle cell disease. New England Journal of Medicine 340: 1021–1030

Stock W, Hoffman R 2000 White blood cells: non-malignant disorders. Lancet 355: 1351–1357

Tefferi A 2000 Myelofibrosis with myeloid metaplasia. New England Journal of Medicine 342: 1255–1265

Toh B-H, van Driel I R, Gleeson P A 1997 Pernicious anaemia. New England Journal of Medicine 337: 1441–1448

Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells I: inherited anaemias. Lancet 355: 1169–1175

Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells II: acquired anaemias and polycythaemica. Lancet 355: 1260–1268

Young N S, Maciejewski J 1997 The pathophysiology of acquired aplastic anaemia. New England Journal of Medicine 336: 1365–1372

30

المرض الورمي وكبت المناعة

Neoplastic disease and immunosuppression

الملخّص

المرض الوَرَمي

إنَّ ما يسبب حدوث السرطان cancer عوامل متعددة في معظم الحالات. إذ تنجم قُرابة 75% من السرطانات عن عوامل بيئية، بعضها ضمن السيطرة الفردية، مثلاً تدخين التبغ، والتعرض لضوء الشمس. وإن تزايد فهم مورِّثات genetics السرطان والمرض الموروث توحي بأن أقل من 10% من السرطانات يُعَدّ عائلياً. تُناقَش في هذا الفصل الوسائل العلاجية المنهجية المختلفة المستخدمَة في معالجة المصابين بالسرطان. توصف هنا الأدوية الكابتة للمناعة حيث تُشاطِر العديد من المُمَيِّزات مع الأدوية السامة للخلية cytotoxics.

- معالجات السرطان والنتائج.
- الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة للخلايا[1].
- أصناف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلية.
- المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية.
- المعالجة الصمّاوية Endocrine therapy.
- المعالجة الكيميائية والمعالجات البيولوجية.
- المعالجات الضادة للسرطان المستجدة emerging.
- كبت المناعة والأدوية الكابتة للمناعة.

[1] على الرغم من عدم الانسجام الدقيق في الفصل 11، فإن كلمة "معالجة كيميائية" ذات استعمال عام في هذا السياق، ومن الحصافة تجنب هذا تعليمياً. وقد برزت هذه الكلمة لأنه لا يمكن زَرْع بعض الخلايا الخبيثة malignant ونقل المرض بوساطة التلقيح inoculation، كما هو الحال مع الجراثيم. ويُعَدّ مصطلح "المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy" المصطلح الأدق والمعتمد هنا.

المرض الورمي Neoplastic disease

معالجات السرطان والنتائج Cancer treatments and outcomes

يشترك السرطان ببعض المُمَيِّزات الشائعة وهي:

- النمو غير الخاضع للقيود الطبيعية في نسيج الورم بحيث يفشل في الاستجابة للإشارات المستميتة apoptotic (انظر لاحقاً) أو تعتريه نسبة عالية من الخلايا المنقسمة، أي توجد "نسبة نمو مرتفعة".
- الغزو الموضعي Local invasiveness.
- الميل إلى الإنتشار للأقسام الأخرى من الجسم (النقائِل metastasisie).
- شكل الخلية الأقل تمايزاً.
- الميلُ إلى استبقاء بعض مُمَيِّزات النسيج الأصلي.

تستعمل معالجة السرطان ست وسائل علاجية رئيسية راسخة وهي:

1. الجراحة.
2. المعالجة الإشعاعية.
3. المعالجة الكيميائية.
4. المعالجة الصمّاوية.
5. المعالجة المناعية.
6. المعالجة البيولوجية.

إن تفاصيل استغلال جميع هذه التقنيات، سواءً أكانت منفردةً، أم متتابعةً أم بالمشاركة يُعَدّ خارج نطاق كتاب علم الأدوية السريري. ولسوف يتمَخَّض ذلك عن استخدام الأدوية على نحو أساسي (أنظر الجدول 1.30). ولا بد في جميع الحالات من فهم *سياق* تقديم *المعالجة المجموعية* إلى المرضى.

المعالجة الكيميائية المجموعية للسرطان
SYSTEMIC CANCER CHEMOTHERARY

تختلف السرطانات الناشئة من أعضاء متباينة في الجسم في سلوكها واستجاباتها للمعالجات. تُقَدِّم الجراحة الأولية و/أو المعالجة الإشعاعية للسرطان المتموضِع الفرصة الأفضل لشفاء المرضى. وقد انحصرَت المعالجة الدوائية في الماضي أساساً للمصابين بالداء النقيلي metastatic ("المترقي")، المُنتشِر، حيث يُعَد التأثير المجموعي مطلوباً. وتُقَدِّم المعالجة الكيميائية السامة للخلية شفاءً لأنماط معينة من السرطان فقط، ومثال ذلك، السرطانات الخصوية testicular، ووَرَم ويلمز Wilms tumour. وغالباً جداً ما تطيل المعالجة الكيميائية الحياة، على الرغم من موت المصابين في النهاية بسبب مرضهم.

ويمكن إنجاز *التلطيف palliation* بوساطة المعالجة بمعنى زيادة البُقيا وتحسين جودة الحياة كنتيجة للسيطرة على الأعراض لأمد قصير على الأقل. ثمة عدد من أنماط السرطان لا تستجيب للأدوية المتاحة حالياً. قد يُقَدِّم المرضى الملائمون والواعون بالسرطانات المقاومة للأدوية معالجات تجريبية ضمن التجربة السريرية.

لا يشفى كثير من المصابين بالسرطان من معالجتهم الأولية، فغالباً ما يُعاوِدهم المرض بعد شهور أو سنوات تالية على الرغم من عدم وجود بيِّنة مرئية عن السرطان (هَدأة كاملة) في زمن إتمام معالجتهم البدئية.

تحاول المعالجة *المساندة adjuvant* استئصال السرطان مجهرياً microscopic بمعالجة المرضى عادةً بعد الجراحة الأولية. وقد حَسَّنَت هذه الاستراتيجية البُقيا الإجمالية للمصابين بسرطان الثدي والسرطان القولونـــي المستقيمي colorectal مثلاً.

الجدول 1.30: المنافع المنجزة بالمعالجة الكيميائية السامة للخلايا من أجل السرطانات الشائعة.

القابلة للشفاء Curable: السرطانات الحساسة للمعالجة الكيميائية	تحسين البُقيا: بعض الدرجات من الحساسية للمعالجة الكيميائية	منافع البُقيا المُلْتَبِسة: السرطانات المقاومة للمعالجة الكيميائية
الورَم المسخي Teratoma	السرطان القولونـــي المستقيمي Colorectal cancer	سرطان البانكرياس Pancreatic cancer
الورم المنوي Seminoma	سرطان الرئة الصغير الخلايا Small cell lung cancer	سرطان المعدة Gastric cancer
لمفومالاهودجكين المرتفعة الدرجة Hodgkin	سرطان المبيض Ovarian cancer	السرطان المريئي Oesophageal cancer
لمفوماهودجكين Hodgkin's lymphoma	سرطان الثدي Breast cancer	سرطان الرئة اللاصغير الخلايا الساركوما Sarcoma
وَرَم ويلمز Wilm's tumour	سرطان عنق الرحم Cervical cancer	سرطان المثانة Bladder cancer
	السرطان البطانـــي الرحمي Endometrial cancer	الميلانوما (الورم الميلانينـــي Melanoma
	اللمفوما المنخفضة الدرجة Low-grade lymphoma	سرطان الكلية Renal cancer
	الورم النقَيِّي Myeloma	سرطانات الدماغ الأولية Primary brain cancers
		السرطانة الأنفية البلعومية Nasopharyngeal carcinoma
		الورَم الكبدي Heptoma
		الورَم النجمي Astrocytoma

تتصاحب معظم المعالجات المتاحة حالياً مع التأثيرات غير المرغوبة من درجات متباينة من الوخامة. فيجب موازنة اختطار تسبيب الضرر مقابل فرصة العمل على نحو جيد في كل حالة إفرادية. تعتمد المعالجة الكيميائية على تطوير الأدوية التـــي تقتل الخلايا الخبيثة أو تبَدِّل نموها وتترك خلايا المضيف (الثوي) host غير المتضرِّرة أو التـــي عادة ما تضرُّها كثيراً ولكنها قادرة على الشفاء recovery. وعندما يوجد توقُّع حقيقي للشفاء أو إطالة كبيرة للحياة مع جودها، فمن الملائم المخاطرة بسمية الدواء الوخيمة، إذ إنَّ معالجة المصابين بالسرطان الخصوي مثلاً بتدابير المعالجة الكيميائية التوليفية المستندة إلى البلاتين ذات التهديد المحتمل للحياة، قد تُقدِّم فرصة شفاء تفوق 85%، حتـــى للمصابين بالمرض النقيلي metastatic الشديد.

ويجب مراعاة الجدوى الاقتصادية بحرص حين يتمَخَّض التوقُّع عن التلطيف pallitation بدلالة إطالة متواضعة لحياة ذات جودة أقل تأكيداً. ويفضَّل أن تكْتنف المعالجات المُلَطِّفة اختطاراً أقل للتأثيرات الجانبية، مثلاً، تُعَدّ المعالجة الكيميائية المستندة إلى 5 فلورو يوراسيل من أجل السرطان القولونـــي المستقيمي المترقي جيدة التحمُّل لمعظم المرضى ومُحَسِّنة للبُقيا لحوالي 6 – 9 شهور.

يتضح أنه يتوجب على السريريين الحاذقين والممرضات أن يقوموا بالتوضيح الحريص للمرضى حول احتمال المنافع والضرر للمعالجة. فقد يكون لديهم هم أنفسهم رؤىً قوية عن جودة الحياة ومدى الحياة التـــي ينبغي مراعاتها.

الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة للخلايا

Rationale for cytotoxic chemotherapy

بدأت المعالجة الكيميائية السامة للخلايا مع خرادل الكبريت sulphur mustards (سوائل زيتية مُنَفِّطة vesicant) التـــي طُوِّرَت واستخدمت كأسلحة كيميائية في الحرب العالمية الأولى (1914 – 1918). ومن بين تأثيراتها المشاهدة تثبط تكوين الدم والنسج اللمفية. وقد تضمَّن التحضيرات للحرب العالمية الثانية (1939 – 1945) البحث عن زيادة الفاعلية والسميّة ("نجاعة") لهذه المواد الكريهة. فكان لاستبدال ذرة النيتروجين بذرة الكبريت، أي لصُنْع الخرادل الآزوتية nitrogen mustards، النتيجة المطلوبة. وكان اختفاء اللمفاويات والمحبَّبات من دم الأرانب مؤشِّراً مفيداً عن السمية وأدى إلى بروز فكرة نجاعتها الممكن في السرطانات اللمفية Lymphoid cancers.

كانت المشكلة أساسية وبسيطة: أيُمْكِن لأحد أن يُحَطِّم الورم بهذه المجموعة من العوامل السامة للخلايا قبل تحطيم المضيف (الثوي) host؟

اختبِرَت الخرادل الآزوتية أولاً مثل العوامل المؤكلة المضادة للسرطان على اللمفوما التجريبية في الفأر وكانت النتائج مشجِّعة بما يكفي لتبرير التجربة العلاجية عند الإنسان "وكانت استجابة أول مريض دراماتيكية مثل أوَّل فأر"، بعد 10 أيام من المعالجة. ولكن، حدث الضرر الوخيم لنقي العظم، والمخيب للرجاء إذ أنه مع شفاء نقي العظم عاوَدَ الورَم؛ إضافةً لحدوث مقاومة الورم السريعة مع المساقات العلاجية الإضافية.

يمكننا بعد عشرين عاماً (1963) أن نُقَدِّر كيف عَكَس المريض الأول هذا وعلى نحو دقيق تجارب المستقبل ومِحَنْ المعالجة بالعوامِل المؤلكة[2].

استعرِفَت واستخدِمَت أصناف أخرى من العوامِل السامة للخلية على نحو متتالٍ لمعالجة مرضى السرطان، مثل مضادات الاستقلاب antimetabolities. وقد حَدَّ من نجاعتها وعلى نحو بيِّن عَدَم انتقائيتها النسبية للخلايا المتكاثرة: ويعنـــي المنسب العلاجي الضَيِّق للعوامل السامة للخلية تقييد تصعيد جرعات الدواء بالإضرار بالخلايا الطبيعية وغالباً ما تكون الجرعات التـــي يمكن إعطاؤها على نحو مأمون للمرضى دون الأمثل من حيث إنجاز القتل الإجمالي لخلايا السرطان. ومع ذلك تبقى المعالجة الكيميائية السامة للخلية عماد المعالجة المجموعية المضادة للسرطان، إذ إن فهم فارماكولوجيتها مَكَّنَ السريريين

---

[2] Gilman Anaethetics 1963 American Journal of Surgery 105: 574.

من استغـــلال منافع هذه الأدوية بوسائل متنوعة (انظر أدناه).

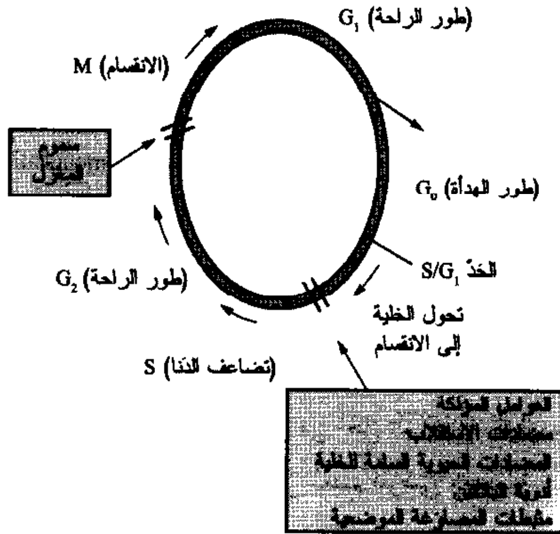
تصنيف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا
Classes of cytotoxic chemotherapy drugs

تُبدي أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا تأثيرها بتثبيطها لتكاثر الخلية. تدور جميع الخلايا المتكاثرة، سواءً الطبيعية أم الخبيثة، في سلسلة أطوار من: تخليق الدنا DNA (الطور S) والإنقسام الفتيلي mitosis (الطور M) والراحة rest (الطور G_1). تكون الخلايا غير الدائرة هادئة في الطور G_0 (الشكل 1.30). تتداخل الأدوية السامة للخلية مع انقسام الخلية في نقاط متباينة من دورة الخلية، مثل تخليق النوكليوتيدات من البورينات والبيريميدينات، على الدنا DNA والرنا RNA، والتداخُل مع الانقسام الفتيلي mitosis. وهي مُطَفِّرَة mutagenic بقوة. وتُحَرِّض مثل هذه الأدوية على موت الخلية في النهاية بعملية **الإستماتة**[4,3] **apoptosis**. وهي عملية تُزال بها خلايا منفردة من النسيج الضعيف الحياة بالتشدُّف fragmentation إلى جسيمات مرتبطة بالغشاء وبلعمتها phagocytosed بوساطة الخلايا الأخرى بدون تخريب بنيالها أو وظيفتها، أو حَثّ الاستجابة الالتهابية. وتُبنـــى تعليمات الاستجابة في المادة الوراثية للخلية، أي، "موت الخلية المُبَرْمَج"[5].

عموماً، تُعَد الأدوية السامة للخلايا cytotoxics فعالةً أكثر ضد الخلايا الدائرة في حلقة النمو *والانقسام على نحو فعّال actively cycling cells* وأقل فعاليةً ضد الخلايا الهادئة أو المُرتاحة. وتعَدّ الأخيرة ذات إشكالية خاصّة من حيث احتفاظها بالقدرة على التكاثر على الرغم من عدم فعاليتها وقد تبدأ الدورة cycling مرةً أخرى بعد مسار كامل من المعالجة الكيميائية، وغالباً ما تؤدي إلى معاودة نمو سريعة للسرطان في تاريخ لاحق.

ويمكن تصنيف الأدوية السامة للخلايا في صنفين:

- غير نوعية على *دورة الخلية Cell cycle nonspecific*: وتقتل الخلايا سواءً المُرتاحة resting أم في أثناء دورتها الفعالة [كما في السرطان ذي الجُزْء (الكَسْرُ) النامي الصغير]، مثل الأورام الصلبة، ومثال ذلك، العوامل المؤلكة الدوكسوروبيسين doxorubicin والأنثراسيكلينات المساعدة (allied anthracyclines).



الشكل 1.30: دورة الخلية.

- *نوعية على (طور) دورة الخلية Cell cycle (phase) specific*: تقتل هذه الأدوية الخلايا في أثناء دورتها الفعالة فقط (غالباً لأنّ مقر عملها يتمخض عن أحد أطوار دورة الخلية، مثل الأدوية المضادة للاستقلاب).

تبدو قائمة الأدوية الحالية في الاستعمال السريري في (الجدوَل 2.30).

ويوفِّر (الجدول 3.30) تفاصيل عن سمية العوامل إفرادياً. يُعَدّ ما يلي وصفاً عاماً لطُرُز العمل والسمية والاستعمال للمجموعات الرئيسية من الأدوية السامة للخلايا.

العوامل المؤلكة ALKYLATING AGENTS

تعمل العوامل المؤلكة (الخرادل الآزوتية والإثيينيمينات

---

[3] كلمة اغريقية: انقطاع (توقف) *apo*؛ تلاشي (خمود) *ptosis*.

[4] Bellamy CO et al 1995 Cell death in health and disease: the bioloy and regulation of apoptosis. Seminars in Cancer Biology 6(1): 3-16.

[5] تُكْتَشَف استماتة خلل التنظيم أيضاً في إمراضية أشكال كثيرة من المرض الورمي، وبوضوح في حالات اللمفوما، ويُقَدِّم فهم آليالها وعملياتها المعينة نطاقاً من الأساليب الجديدة في معالجة السرطان.

ethyeneimines) على نقل مجموعات الألكيل إلى الدّنا DNA في الموضع ن-7 (N-7) من الغوانين guanine أثناء انقسام الخلية. فيعقبه تكسُّر breakage طاق الدّنا DNA strand أو اتصال متقاطِع crosslinking للطاقين بحيث يُمنَع التخليق الطبيعي.

تتضمَّن الأمثلة ما يلي: البوسلفان busulfan، والكارموستين carmustine، والكلورامبوسيل chlorambucil، والسيكلوفسفاميد cyclophophamide، والإفوسفاميد ifosfamide، واللوموستين، والميلفالان melphalan، والموستين mustine (ميكلوريثامين mechlorethamine)، ثيوتيبا thiotepa، والتريوسولفان treosulfan.

تتضمن الآثار الجانبية المجموعية للعوامل المؤلكة الغثيان والقيء وتثبيط نقي العظم (المُؤَجَّل مع الكارموستين ولوموستين) والتهاب المثانة[6] cystitis (السيكلوفسفاميد، فوسفاميد) والتليّف الرئوي (البوسَلفان على نحو خاص). وقد يحدث عقم الذكور والإياس مُبكر تصاحب خلل تنسج النقي myelodysplasia والورم الثانوي على نحو خاص مع المعالجة المؤلكة (بسبب الضرر قري المميت للخلايا الطبيعية) ولاسيما عندما ترافقت مع المعالجة المُشعَّة. وتستخدم هذه العوامل عل نطاق واسع في معالجة كلّ من السرطانات الدموية وغير الدموية، بدرجات متفاوتة من النجاح.

الأدوية البلاتينية PLATINUM DRUGS

إن هذه العائلة من الأدوية (التـــي تتضمن السيسبلاتين ciplatin، والكربوبلاتين carboplatin، والأُكسالي بلاتين oxaliplatin) تتصل تصالبياً مع الدّنا crosslink DNA على نحو مشابه للعوامل المؤلكة. ويتصاحب الدواء الأصلي، أي *السيسبلاتين cisplatin* مع تنويعة من الآثار الضائرة، التـــي تتضمن إحداث القيء والسمية الكلوية والسمعية ototoxicity.

[6] يسبب الأكرولين acrolein، وهو مُستَقلَب للسيكلوفسفاميد والإفوسفاميد ifosfamide، التهاب المثانة النـــزفي. إن زيادة حجم البول إضافة لاستعمال مركب mesna (2-مركَبتو إيثان سلفونات الصوديوم) الذي يوفر مجموعات الثيول الحرّة التـــي تربِط الأكرولين، تقي من هذه المضاعفة الخطيرة.

يمكن تحسين الضرر الكلوي بالإماهة الحريصة للمرضى ويُسَيْطَر على إحداث القيء على نحو فعال الآن بمناهضات مستقبلة 5-HT (السيروتنين). وعلى الرغم من إتاحة الجيل الثانـــي (كربوبلاتين) والثالث (أُكسالي بلاتين oxaliplatin) الآن مع تحسين شاكلات السمية، يبقى السيسبلاتين معالجةً مرتفعة الفعالية لأورام الخلايا الجنسية germ cell على نحو خاص، عندما يمكن شفاء العديد من المرضى.

مضادات المُستَقلَبات ANTIMETABOLITES

تعد مضادات المستقلبات مضاهئات تخليقية للمُستَقلَبات الطبيعية، وتعمل بالتنافس، أي، "تخدَع" أو "تسلب" التفاعلات الجسدية المتعاقبة.

فعلى سبيل المثال، يُعَد *الميثوتريكسات methotrexate مناهضاً لحمض الفوليك folic acid antagonist*، فيثبط تنافسياً مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، ممّا يمنع تخليق حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydro-folic acid (تميم الإنزيم الهام في تخليق الحموض الأمينية والنووية). يوفّر هذا الدواء أيضاً شرحاً مُقنعاً للحاجة إلى استغلال كل الوسائل الممكنة لتحسين الانتقائية. فحين يُرغَب بتعظيم تأثير الميثوتريكسات تُعطى جرعة قوية قاتلة وتُتبَع بعد 24 ساعة بجرعة من حمض رباعي هيدروفوليك (فولينيك folinic) على شكل فولينات الكالسيوم calcium folinate (Ca Leucovorin)، لتجنُّب فعله وإنهائه. وهذا ما يدعى "*نجدة rescue*" حمض الفولينيك، لأنه إذا لم يُعْطَ، فقد يموت المريض. يتجلى التبرير العلاجي لهذه المناورة في الحصول على التراكيز العالية من الميثوتريكسات مع شِفاء خلايا نقي العظم على نحو أفضل من خلايا الوَرَم وإنجاز بعض الدرجات من الانتقائية المفيدة.

وإنّ مُناهضَات البورين (الآزاثيوبرين azathioprine، المِركَبتوبورين mercaptopurine، التيوغوانين tiguanine) ومناهضات البيريميدين (السيتارابين، الفلودارابين fludarabine، 5-فلورويوراسيل) تحرِم الخلايا من المستقلبات الاساسية على نحو مشابه.

الجدول 2.30: الأدوية الشائعة المستعملة كمعالجات معيارية لأنماط السرطان المختلفة.	
نمط السرطان	**أدوية الاختيار**
المثانة (البولي) Bladder	موضعياً: تستيل الدوكسوروبيسين doxorubicin أو BCG (عصيات كالميت – غيران Bacill (Calmette-Guérin مجموعياً: methotrexate doxorubicin + vinblastine + cisplatin MVAC
الدماغ Brain	
الورم النجمي الكَشمِيّ anaplastic astrocytoma	بروكاربازين procarbazine + لوموستين lomustine + فينكريستين vincristine
الورم الأرومي الدبقي glioblastoma	كارموستين carmustine أولوموستين
الثدي Breast	CMF + cyclophosphamide 5-fluorouracil + methotrexate AC: doxorubicin (Adriamycin) + cyclophosphamide + دوسيتاكسيل Docetaxel؛ باكليتاكسيل Paclitaxel + تراستوزوماب (Herceptin) trastuzumab تاموكسيفين Tamoxifen
العُنُقي "عنق الرحم" Cervical	سيسبلاتين + سيكلوفسفاميد؛ بليوميسين bleomycin + إفوسفاميد ifosfamide + سيسبلاتين
السرطانة المشيمائية Choriocaricinoma	ميثوتريكسات + حمض الفوليك. داكتينومايسين dactinomycin
القولونـي المستقيمي Colorectal	5-فلورويوراسيل + حمض الفولينيك. إرينوتيكان irinotecan + 5-فلورويوراسيل/حمض الفولينيك. أكساليبلاتين oxaliplatin + 5-فلورويوراسيل + حمض الفولينيك.
البطانـي الرحمي Endometrial	دوكسوروبيسين + سيسبلاتين + سيكلوفسفاميد
ساركوما يونغ ∞ Ewing's sarcoma	CAV: cyclophophamide (أو ifosfamide) vincristine(Adriamycin)+ doxorubicin
المَعدية Gastric	ECF: epirubicin + cisplatin+ 5-fluorouracil
الرأس والرقبة، والخلية الوسفية squamous cell	سيسبلاتين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات.
خلايا الجزر (البنكرياس) Islet cell (pancreas)	ستربتوزوتوسين streptozotocin؛ 5-فلورو يوراسيل.
ساركومة كابوزري Kaposi's sarcoma	إتوبوزيد etoposide أو إنتروفيرون ألفا أو فينبلاستين. ABV: bleomycin + doxorubicin (Adriamycin) + vinblastine أو vincristine
أبيضاضات الدم Leukaemias	
الإبيضاض اللمفاوي الحاد Acute lymphocyte leukaemia (ALL)	للتحريض induction: فينكريستين + بريد نيـــزولون prednisolone + أسبارجيناز asparaginase + دوكسوروبيسين. لوقاية الجهاز العصبـــي المركزي: ميتوتريكسات داخل القِراب intrathecal مع تشعيع قحفي cranial irradiation + جرعة ميثوتريكسات مجموعية مرتفعة مع نجدة حمض الفولينيك folinic acid rescue + سيتارابين داخل القراب intrathecal cytrarbine ± هيدروكورتيزون داخل القراب. الصيانة maintenance: ميثوتريكسات + مِركبتوبورين mercaptopurine؛ زرع نَقي العظم.
ابيضاض الدم الحاد نقيِّي المنشأ Acute myelogenous leukaemia (AML)	للتحريض induction: سيتارابين + داونوروبيسين أو إداروبيسين. بعد التحريض postinduction: جرعة عالية من السيتارابين + دواء آخر مثل إتوبوزيد etoposide؛ وزرع نقي العظم.
الإبيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	كلورامبوسيل ± بريدنيـــزولون؛ فلودارابين fludarabine
الإبيضاض المزمن النقوي المنشأ Chronic myelogenous leukaemia (CML)	
الطور المزمن	هيدروكسي يوريا (هيدروكسي كرباميد)؛ إماتينيب؛ زرع نقي العظم؛ الانتروفيرون الألفا.
المُسَرَّع Accelerated	إماتينيب imatinib؛ زرع نقي العظم

الجدول 2.30: *(متابعة)*

ابيضاض الخلايا الشعرية Hairy cell leukaemia	بنتوسالتين pentostatin أو كلادريبين cladribine أو الانترفيرون الألفا
الرئة، الخلية الصغيرة (الخلية الشوفانية oat cell)	CAV: (Adriamycin) doxorubicin + cyclophosphamide vincristine +
	EP: cipslatin + etoposide
الرئة (الخلية اللاصغيرة)	MIC: cisplatin + ifosfamide + mitomycin +
	MVP: cisplatin + vinblastine + mitomycin
	Vinorelbine, gemcitabine + Cisplatin
الأورام اللمفاوية Lymphomas	
داء هودجكين Hodgkin's disease	MOPP: موستين mustine (كلورميثين chlormethine) + فينكويستين + بروكاربازين procarbazine + بريدنيـــزولون؛
	ABVD: (Adriamycin) doxorubicin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine.
لمفوما لاهودجكينية	
لمفومه الخلايا الضخمة المنتشرة Diffuse Large-cell lymphoma	CHOP: doxorubicin* + cyclophosphamide + vincristine (oncovin) + بريدنيـــزولون.
اللمفوما الجريبية Follicular lymphoma	سيكلوفسفاميد أو كلورامبيسول + بريدنيـــزولون؛ ريتوكسيماب Rituximab
الميلانوم (ورم ميلانينـــي) النقيلي Metastatic melanoma	داكاربازين Dacarbazine
الفُطار الفُطْرانـــي Mycosis fungoides	PUVA (بسورالين psoralin + الأشعة فوق البنفسجية ultraviolet Anaethetics موستين Mustine (موضعياً)؛ الانترفيرون الألفا، معالجة التشعيع بالحزمة الالكترونية electrom beam radiotherapy ميثوتريكسات.
الورم النقيلي Myeloma	مِلفالان melphalan (أو سيكلوفسفاميد) + بريدنـــيزولون؛ فينكريستين + أدرياميسين adriamycin + ديكساميثازون؛ جرعة كبيرة من المِلفالان + طعم ذاتـــي autograft.
المريئي Oesophagal	سيسبلاتين + 5-فلورويوراسيل
الساركوما العظمية المنشأ Osteogenic sarcoma∞	دوكسوروبيسين + سيسبلاتين + إتوبوزيد etoposide + غفوسفاميد ifosfamide.
المبيض Overy	كَربوبلاتين carboplatin ± باكليتاكسيل paclitaxel.
	توبوتيكان topotecan؛ دوكسوروبيسين ليبوزومي liposomal doxorubicin (caelyx)
البنكرياس	جيمسيتابين gemcitabine
البروستاتة	ليوبروريلين leuprorelin (أو غوزيريلين goserelin) + فلوتاميد flutamide.
الكلوي	الانتروفيرون الألفا
	إنترلوكين -interleukin-2
الساركومات Sarcomas، النسيج الرخو عند	دوكسوروبيسين + داكاربازين ± سيكلوفسفاميد ± إفوسفاميد
البالغين الخصوي Testicular	BEP: cisplatin + etoposide + bleomycin
ورَم ويلمز Wilms' tumour	داكتينوميسين + فينكريستين + دوكسوروبيسين + سيكلوفسفاميد

أنتج هذا الجدول بالإذن من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة، نيويورك (مُختصر؛ حذفت التدابير العلاجية البديلة والضخمة).

∞ لهذه الأدوية فعالية رئيسية فقط بتوليفها مع القَطْع الجراحي، والمعالجة بالتشعيع أو كلاهما.

*إنّ الاسم الأصلي، هيدروكسي دوكسي روبيسين hydroxydoxyrubicin، يُبرز هذه الترخيمة.

تُسبب مضادات المستقلبات السميةَ المعديةَ المعويةَ وتتضمن التهاب المعدة والإسهال وكبت نقي العظم، وضعف الكلية الناجم عن سمية الميتوتريسكات. ويُحْصَر الطرح الفعَّال للميتوتريكسات من النبيب الكلوي بالساليسيلات، التي تحل مكانها في بروتينات البلازما، ممّا يزيد اختطار السمية. وتنجم سمية وظائف الكبد من سمية 5-فلوريوراسيل، الذي يَستَقْلِبُهُ الكبد منذ البداية.

لا يزال 5-فلورو يوراسيل عماد معالجة أورام السبيل المعدي المعوي للخمسين سنة الأخيرة. ويُعَدّ توليفه مع السيكلوفسفاميد والميثوتريكسات، والذي يدعى التدبير CMF، المعالجة المعيارية الذهبية لكثير من النساء المصابات بسرطان الثدي الباكر أو المترقي.

المضادات الحيوية السامة للخلايا
CYTOTOXIC ANTIBIOTICS

تتداخل هذه المضادات الحيوية مع تخليق الدَنا DNA أو الرنا RNA.

تتضمن الأمثلة: البليوميسين bleomycin، والداكتينوميسين dactinomycin، والداونوروبوسين daunorubicin، والدوكسوروبيسين doxorubicin والإبيروبيسين epirubicin (وقريبه الميتوزانترون mitozantrone)، والإداروبيسين idarubicin، والبليكاميسين plicamycin (الميثراميسين mithramycin)، والميثوميسين mithomycin والستربتوزوتوسين streptozotocin (وغالباً ما يستخدَم لعلاج أورام الجُزُر الخلوية البنكرياسية).

تُثبط المضادات الحيوية السامة للخلايا نقي العظم، وتسبب انزعاجات معدية معوية والتهاب المعدة، والحاصَّة alopecia، واعتلال عضل القلب (الدانوروبيسين والدوكسوزوبيسين) والتليُّف الرئوي والأطفاح الجلدية (بيلوميسين). وتعتمد بعض هذه التأثيرات على الجرعة، وعلى سبيل المثال، اعتلال عضل القلب المُحَرَّض بالدوكسوروبيسين. أما التأثيرات الأخرى فقد تتقوّى بمشاركة استخدام المعالجة بالتشعيع radiotherapy.

مثبطات إنزيم المُصَاوَغَة الموضعية
TOPOISOMERASE INHIBITORS

يُعَدّ الدوكسوروبيسين مثبطاً لا نوعياً للمصاوِغة الموضعية I وII topoisomerase. ويثبط التوبوتيكان toptecan والإرينوتيكان irinotecan المصاوِغَة الموضعية-I على نحو انتقائي، وهو الإنزيم المطلوب الدَنا DNA. يمتلك هذان العاملان نجاعةً سريرية في السرطان المبيضي والقولوني المستقيمي الناكسين، على الترتيب. أما سميته المُحَدَّدَة بالجرعة، فهي تثبيط نقي العظم، ويحدث الإسهال الآجل في حالة الإرينوتيكان. وقد يتصاحب إعطاء الإرينوتيكان بمضاعفات ناجمة عن تفاعل كولينرجي حاد، قابل للعكس بإعطاء الأتروبين تحت الجلد.

سموم المِغزَل (مِغزَل الانقسام الفَتيلي)
SPINDLE POISONS

إن *القولونيات* النباتية (الفينكريستين، والفينبلاستين، والفينديزين والفينوريلبين) *والتاكسويدات taxoids* باكليتاكسيل paclitaxel، الدوكيتاكسيل docetaxel) تثبِّط الأنيبيب microtubule فتسبب توقُّف دورة الخلية في الانقسام الفتيلي mitosis. وتسبب تثبيط نقي العظم على نحو خاص واعتلال الأعصاب المحيطية (الفينكريستين) والحاصَّة alopecia. يحصر الإتوبوزيد etoposide دورة الخلية قبل الإنقسام الفتيلي.

عوامل متنوعة MISCELANEOUS AGENTS

تَحْرِم *الأسباراجيناز asparaginase* خلايا الأورام المعتمدة على الإمداد بالحمض الأميني الاسباراجين asparagines (باستثناء الخلايا القادرة على تخليقه لنفسها)؛ غالباً ما تستخدم تقريباً للإبيضاض بالأورومات اللمفاوية lymphoblastic الحاد. تتضمَّن العوامل الأخرى السامة للخلية في الاستخدام السريري *البروكاربازين procarbazine، والداكاربازين dacarbazine، والهيدروكسي يوريا* (*هيدروكسي كارباميد* hydroxyl-carbamide).

المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية
Chemotherapy in clinical practice

استعمال الأدوية والحرائك الخلوية الورمية
DRUG AND TUMOUR CELL KINETICS

تُظهِر البينة من الإبيضاض leukaemia عند الحيوانات المخبرية ما يلي:

- أنَّ زمن البُقيا يتعلَّق عكسياً بالعدَدَ الأولي لخلايا الإبيضاض، أو بالعدد الباقي بعد المعالجة.
- إنَّ خلية الإبيضاض المفردة قادرة على التكاثر وقتل المُضيف host فعلياً.

الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic drugs تفعل ضد جميع الخلايا المتكاثرة. وإن نقي العظم، والسطوح المخاطية (المِعى)، والجريبات الشعرية، والجهاز الشبكي البطانـــي، والخلايا الجنسية، جميعها تنقسم على نحو أسرع من سرطانات كثيرة ولذا تتضرَّر أيضاً بالأدوية السامة للخلايا، كما يظهر بحدوث الآثار الضائرة عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية. وعلى نقيض ذلك، فإن السرطانات الدموية ومعظم الأورام الصلبة solid في الإنسان تنقسم ببطء وتشفى ببطء بسبب العوامل السامة للخلية، في حين يشفى نقي العظم والمِعى سريعاً. وقد استُغِلَّ هذا الشفاء السريع للنُسُج في ابتكار مساقات المعالجة الكيميائية المتقطِّعة.

إن آليات الارتجاع feedback الطبيعي التـــي تتواسَط نمو الخلية تُعَدُّ مَعيبةً في السرطان، فيستمر تكاثر الخلية بدون ضابط. تستمر خلايا السرطان بالتكاثر أُسِّياً exponentially في البداية. وقد تتضخَّم السرطانات ذات أجزاء النمو المرتفعة high growth fractions (ومثال ذلك، الابيضاضات الحادة، والأورام اللمفاوية المرتفعة الدرجة) على نحو مرئي بمعدَّل موقوت، ولكنها حساسةً جداً أيضاً للمعالجة الكيميائية السامة للخلية. ويتباطىء معدَّل نمو الكثير من السرطانات في المراحل الأخيرة ويتطاول زمن تضاعف حجم السرطان بسبب عدة عوامل، يجعل معظمها السرطان المتقدِّم أقل حساسيةً للأدوية:

- زيادةَ زمن دورة الخلية (الإنقسام).
- نقصان عدد الخلايا المنقسمة على نحو فعال، مع زيادة حالة الراحة (نقصان جزء (كسر) fraction النمو).
- زيادة موت الخلية ضمن السرطان بحسب عمرها.
- ازدحام الخلايا الزائد المؤدي إلى باحات من النخْر وانعدام التوعية avascular يصعِّب نفاذية الأدوية.

لما كانت انتقائية الأدوية لخلايا السرطان منخفضةً عموماً مقارنةً مع انتقائية الأدوية المضادة للمكروبات، فقد تكون هذه الانتقائية ملموسةً في بعض الأورام مثل الورم اللمفاوي lymphoma، إذ يكون قتل الخلايا السرطانية ببعض الأدوية أكثر بحوالي 10000 مرة من قتل خلايا النقي. وإن تحطيم الخلية بوساطة الأدوية السامة للخلية يتبَع حرائك الرتبة الأولى، أي تقتل الجرعة المعطاة من الدواء (كَسْراً *fraction*) ثابتاً من الخلايا (لا عدداً ثابتاً) متعلقاً بعدد الخلايا الموجودة. وهكذا فالمعالجة التـــي تُنقِص مجموع الخلايا من 1000000 إلى 10000 (ضعف لوغاريتم الخلايا المقتولة) سوف تُنقِص الخلايا التـــي مجموعها 100 إلى 1. وأكثر من ذلك، فإنَّ الحساسية الكيميائية chemosensitivity غير متجانسةً ضمن السرطان بسبب الطفرات mutations العشوائية طالما أنَّ الورم ينمو تكون الخلايا الباقية بعد الجرعات الأولى أمْيَلَ لمقاومة المعالجة. ولذا، فقد يمكن لتوليف combining عدة أدوية أن يكون أكثر فعالية مقارنةً مع إعطاء عامل مفرد، مع إعادة الإعطاء للحد من تحمُّل tolerance المريض.

يتأثر **انتقاء الأدوية** في توليف المعالجة الكيميائية بما يلي:

- انتقاء الأدوية التـــي تعمل على مقرات كيميائية حيوية مختلفة في الخلية.
- استعمال أدوية تهاجم الخلايا في أطوار مختلفة من دورة النمو (انظر الشكل 1.30).
- الرغبة في حصول تزامُن مع دورة الخلية لإنجاز قتل أعظمي للخلايا. فمثلاً، تُقتَل الخلايا أو توقَف أثناء الانقسام الفتيلي بوساطة الفينكريستين ومن ثم يُسحَب. فتدخُل الخلايا بعد ذلك دورة تكاثر جديدة أكثر أو أقلّ تزامناً، وعندما يُعرَف أن معظم الخلايا في طور حسّاس لدواء نوعي على هذا

الطور الخصوصي، ومثال ذلك، الميثوتريكسات أو السيتارابين cytarabine، فإنه يستنتج ما يلي:

- الافتقار للبيِّنة على المقاومة المتصالبة (انظر أدناه).
- عدم تراكُب شاكلات profiles الآثار الضائرة.
- البيِّنة التجريبية عن النجاعة ضد نمط ورمي خاص.

يجب مراعاة الحرائك الدوائية فيما يتعلق بحرائك الخلية cell kinetics وإعطاؤها أهمية عظيمة، إذ تُبَدِّل المعالجة فعالية الخلايا الخبيثة malignant والسويّة.

مقاومة الأدوية DRUGS RESISTANCE

قد توجد **المقاومة** تجاه دواء المعالجة الكيميائية منذ البداية (المقاومة الأولية)، أو قد تتطوَّر مع تواتر التعرض للدواء (مقاومة مكتسبة). تَحُدّ السمية من زيادة مقدار الجرعات، ومثال ذلك، سمية نقي العظم، والتـــي قد تكون غير مُتَحَمَّلَة tolerant. لذا يُعد *توليف المعالجة الكيميائية* أكثر استخداماً كمحاولة للتغلُّب على مشكلات المقاومة التـــي تسبب عدم استجابة الورَم.

لا تُعَدّ المقاومة الدوائية المتعددة Multiple drug resistance (MDR) في السرطان نادرة. فهي أكثر تواتراً بسبب زيادة تعبير expression مضَخة دَفْق الغشائية المعتمدة على ثلاثي فسفات الأيوزين ATP التـــي تدعى البروتين السكري P- (Pgp)، وهو فرد في صِنْف من البروتينات الغشائية التـــي تدعى طائفة العُلَيبة cassette المرتبطة بثلاثي فسفات الأدينوزين ATP. تُعَدّ Pgp آلية للحماية تمتلكها كثير من الخلايا الطبيعية ضد الذيفانات toxins البيئية ذات النوعية الواسعة تجاه المركبات الكارهة للماء hydrophobic. إنّ الخلايا ذات العمر الطويل كالخلايا الجذعية stem cells المكوِّنة للدم، وخلايا سطوح الإطراح مثل الخلايا الكبدية الصفراوية، وخلايا الأنبوب الكلوي الدانـــي proximal والأمعاء وخلايا العائق الدموي الدماغي، جميعها ذات تعبير expression مرتفع نحو Pgp، ومن الواضح أن هذا البروتين هو آليّة حماية هامة لكل الخلايا الأفرادية وللأعضاء organisms أيضاً. ويمكن إحصار Pgp بعدَّة عوامل تتضمن كابتات المناعة immunosuppressants (السيكلوسبورين ciclosporin) ومحصرات قنوات الكالسيوم (الفيراباميل والنيفيديبين). تُوضِّح ظاهرة المقاومة الدوائية المتعددة MDR أسلوب تطوير الخلايا الورقية لآليات الخلايا الطبيعية وطريقة تعزيز تأثيرات المعالجة الكيميائية وأسلوب إعادة دورات المعالجة الكيميائية تختار مجموعة من الخلايا التـــي تُطَوِّر آليات البُقيا في ورم النقيّ myeloma مثلاً تكون بروتينات المقاومة الدوائية المتعددة MDR موجودة عند التشخيص ولكنها تصبح شائعة عند ترقي المرض.

وتتبايَن الأدوية السامة للخلية في قدرتها على تنبيه البروتين السكري P- وبعضها لا يُحَرِّض هذا النمط من المقاومة مثل السيسبلاتين.

لا بدّ من إعطاء الجرعات المُثلى من المعالجة الكيميائية بغرض تجنب صحوة مقاومتها في الأورام التـــي يمكن تحقيق شفائها بالمعالجة الكيميائية (ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد lymphoblastic leukaemia في الطفولة، لمفومة هودجكين، الكارسينوما المشيمائية chroiocarcinoma)

تحسين نجاعة المعالجة الكيميائية
IMPROVE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY

جرى تبنـــي طرق متنوعة بغرض الحصول على انتقائية عظمى في قتل خلايا السرطان مع الحدّ من الإضرار بالمضيف، ومع التطلُّع إلى توسيع المَنْسَب العلاجي الضيِّق للعوامل السامة للخلية.

- إعطاء الأدوية ناحيّاً regional (كمقابل للإعطاء المجموعي): في القِراب intrathecal، وإرواء داخل الشريان الكبدي.
- الإيتاء الناحي regional للدواء بالمُستَحْضَر المُعَدَّل مثل Caelyx وهو مستحضر يتضمَّن تراكيز مرتفعة من الدوكسوروبيسين doxorubicin المُغَلَّف بالجسيمات الشحمية liposomes.
- المعالجة الكيميائية بجرعة كبيرة مستأصلة لنقي العظم والتـــي يمكن إعطاؤها عندما تُقطَف الخلايا الجذعية stem cells قُبَيل التعرُّض للدواء ومن ثم تُعاد للمريض عند إكمال المعالجة.

• وجود النَظْم اليوماوي circadian في استقلاب الخلية وتكاثرها وتختلف نظم خلايا الإبيضاض عن نظم الكريات البيض الطبيعية. وتتزايد البيِّنة على أن التوقيت اليومي لإعطاء المعالجة يؤثر على النتيجة؛ فمثلاً، تُعَدّ المحافظة على المعالجة الكيميائية لبعض الابيضاضات leukaemias أكثر فعاليةً عندما تعطى مساءً (تحوير موقوت chronomo-dulation).

• عادةً ما يكون مجموع الخلايا المتكاثرة صغيراً في الأورام الصَلْبَة الضخمة. وقد يكون من الأفضَل نزعها بالجراحة (نزع حجمي/كُتَلي debulked) وإن لم يكن كاملاً، ومعالجة ما يبقى بالأدوية السامة للخلية.

الآثار الضائرة للمعالجة الكيميائية
ADVERSE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

تتظاهر الآثار الضائرة الرئيسية (انظر الجدول 3.30) بحسب ما يلي:

• الغثيان والقيء.
• نقي العظم والجاهز الشبكي اللمفاوي lymphoreticular: قلة الكريات الشاملة pancytopenia وكبت المناعة immu-nosuppression (تثبيط المناعة المتواسطة بالضِدّ antibody والمتواسطة بالخلية)، مما يؤدي لِعَدوى مكروبية انتهازية.
• ظِهارَة المعي والسطوح المخاطية الأخرى: الإسهال، وقرحات الفم.
• الشعر: الثعلبة (حاصة) alopecia بسبب التأثير على بصلة الشعرة (تشفى بعد إيقاف المعالجة بحوالي 2-6 أشهر)؛ تُساعد الوقاية بخفض حرارة الفورة scalp مع أدوية معنية، مثل الفينديزين vindesine.
• تأجيل ترميم الجُرح.
• السمية الموضوعية إذا حدَثَ التسرُّب extravasation.
• التضرر النوعي لبعض الأعضاء.
• الخلايا الجنسية والإنجاب: العقم sterility، تكوين المسوخ teratogenesis، وحدوث الطفرات mutagenicit.
• الخَباثات الأخرى Second malignancies.

تحدث الأمور الستة الأولى عاجلاً أو في أمد قصير وتوسَمْ بكونها مزعجة مع أي تدبير صارم مُتخَّذ.

الغثيان والقيء Nausea and vomiting يُعَدّان شائعان وقد يكونان وخيمان جداً ومُطَوَّلان ويجعلان المرضى يرفضون المعالجة. ويُعَدّ التدبير الفعّال هاماً جداً. قد يكون القيء عاجلاً، وغالباً ما يبدأ في خلال 1 – 5 ساعات، أو قد يتأجَّل، ويدوم لعدة أيام بحسب العامِل العلاجي. ولَمّا كان إحداث القيء يمكن التكهُّن به كثيراً، فمن الممكن اتخاذ الفعل الوقائي. تُعَدّ المناهضات التنافسية لمستقبلات السيروتونين (5-HT) (الأندوانسيترون ondansetron) وعلى مستقبلة الدوبامين D2- (الميتوكلوبراميد metoclopramide) من الأدوية الفعّالة. ويمكن استخدامها بالتوليف مع البنــزوديازيبين benzodiazepine (يُعَدّ القلق عاملاً رئيسياً في تعزيز القيء emesis عندما يعرف المريض باحتمال حدوثه، كما هو الحال مع السيسبلاتين cisplatne)، أو مع الديكساميثازون dexamethasone، الذي ينفَع بآلية مجولة. وتتضمَّن العوامل الفعالة الأخرى البروكلوربيرازين prochorperazine، والدامبيريدون domper-idone والنابيلون nabilone.

وغالباً ما تكون التوليفات، ومثال ذلك، البنــزوديازيبين مع الديكساميثازون مع محصر لمستقبلة 5-HT (الأوندانسيترون) أو لمستقبلة الدوبامين (الميتوكلوربراميد) أكثر فعاليةً من الدواء المفرد.

يُختار طرق الإعطاء بحسب نصائح الإحساس العام، ومثال ذلك، يمكن أن تكون الوقاية وريدياً أو بالفم، ولكن، عندما يحدث القيء تتاح الحقنات injections والتحاميل.

تثبيط نقي العظم Bone marrow suppression يُعَدّ العامل الأهم والمُحَدِّد بالجرعة dose-limiting للأدوية السامة للخلية. ولا بدّ من رصد الدم المتكرِّر وقد يُحتاج إلى نقل أحد العناصر المتكونة في الدم أو جميعها، ومثال ذلك، نقل الصفيحات من أجل النــزف بسبب قلّة الصفيحات thrombocytopenic أو حين يهبط عدد الصفيحات لأقل من 10×10^9/لتر. إنّ عوامل نمو الخلية، ومثال ذلك، العامل المنبه لمستعمرات المُحَبَّبات الطبيعي (فيلغراستيم filgrastim)، فعّالةً في قلّة العَدِلات neutropenia.

الجَدْوَل 3.30: الآثار الضائرة لبعض الأدوية السامة للخلايا، والهرمونات والعوامل البيولوجية (أُنتِجَ هذا الجدول واعتُمِد من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة، نيويورك).

الدواء	التأثيرات المحدودة بالجرعة مطبوعة بحرف ثخين أسود	
العوامل السامة للخلايا	**السمية الحادّة**	**السمية الآجلة**
أسبارجيناز Asparaginase	غثيان وقيء؛ حمى، نفضات chills؛ صداع؛ فرط حساسية؛ تأق؛ ألم بطن؛ فرط سكر الدم المؤدي إلى الغيبوبة	خمود (تثبيط) الجهاز العصبي المركزي أو فرط الاستثارة hyperexcitability؛ التهاب البنكرياس النـزفي الحاد؛ عيوب في التخثر؛ الختار؛ ضرر كلوي؛ ضرر كبدي
بليوميسين Bleomycin	غثيان وقيء؛ حمى؛ تأق وتفاعلات أرجية أخرى؛ التهاب الوريد phlebitis عند مقر الحقن	**التهاب الرئة والتليف الرئوي**؛ طفح وفرط تصبُّغ؛ التهاب الفم؛ stomatitis؛ ثعلبة alopecia؛ ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon؛ ورم حُبَيبي مُجَوَّف (متكهِّف)؛ التهاب المثانة النـزفي
بوسولفان Busulfan	غثيان وقيء؛ نادراً إسهال.	تثبط نقي العظم؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ ثعلبة؛ تثدّي الذكر؛ فشل المبيض؛ فرط تصبُّغ؛ فقد النطاف؛ ابيضاض؛ زَيَغانات صبغية chromo-somal aberration؛ الساد cataracts؛ التهاب الكبد؛ النوبات seizures وداء الإنسداد الوريدي veno-occlusive disease بالجرعات الكبيرة
كابروبلاتين Carboplatin	غثيان وقيء	**تثبط نقي العظم**؛ اعتلال الأعصاب المحيطة (غير شائع)؛ **فقد السمَع**؛ عمى قشري cortical blindness عابر؛ فقر دم انحلالي
كارموستين Carmustine	غثيان وقيء؛ التهاب الوريد الموضعي	**قلة الكريات البيض الآجلة وقلة الصفيحات** (قد تطول)؛ تلّيف رئوي (قد يكون متعذر العكس)؛ ضرر كلوي مؤجّل؛ ضرر كبدي عكوس؛ ابيضاض؛ إقفار عضلة القلب
كلورامبوسيل Chlorambucil	غثيان وقيء؛ نوبات seizures	**خمود نقي العظم**؛ ارتشاحات رئوية وتلّيف؛ ابيضاض؛ سمية كبدية؛ عقم
سيسبلاتين Cisplatin	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تفاعلات تأقية.	**ضَرَر كلوي**؛ سمية سمعية؛ خمود نقي العظم؛ انحلال دم؛ نقص مغنـزيوم الدم؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ نقص كالسيوم الدم؛ نقص بوتاسيوم الدم؛ داء رينو Raynaud's disease؛ عقم؛ تكوين المسخية teratogenesis، نقص فسفات الدم؛ فرط حمض البول في الدم hyperuricaemia
سيكلوفسفاميد Cyclophosphamide	غثيان وقيء؛ فرط تحسس من النمط 1 (شبيه التأق anaphylactoid)؛ حرق الوجه facial burning مع الإعطاء الوريدي؛ ضبابية الإبصار؛ visual blurring.	**خمود نقي العظم**؛ ثعلبة؛ التهاب المثانة النـزفي؛ عقم (قد يكون موقتاً)؛ ارتشاحات رئوية وتليّف pulmonary infiftrates and fibrosis؛ نقص صوديوم الدم hyponatremia؛ إبيضاض؛ سرطان المثانة، افراز الهرمون المضاد للإدرار غير الملائم؛ سمية قلبية
سيتارابين Cytarabine	غثيان وقيء؛ إسهال تأق anaphylaxis؛ ضائقة تنفسية فجائية بالجرعات الكبيرة.	**خمود نقي العظم**؛ التهاب الملتحمة conjunctivitis؛ داء الأرومات الضخمة megaloblastosis؛ تقرُّح الفم، ضرر كبدي؛ حمّى؛ وذمة رئوية وسمية عصبية مركزية ومحيطية بالجرعات العالية؛ إنحلال الرُّبيدات rhabdomyolysis؛ التهاب البنكرياس عندما يستخدَم مع الأسبارجيناز؛ طفح rash
داركابازين Dacarabazine	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تأق؛ ألم عند الإعطاء	**خمود نقي العظم**؛ ثعلبة؛ متلازمة شبيهة بالنـزلة fluplike syndrome؛ خلل كلوي؛ نخر كبد؛ تَوَرُّد الوجه facial flushing؛ مَذَلٌ paraesthesiae؛ تحسس ضوئي photosensitivity؛ طفح شوي urticaria rash
داكتيوميسين Dactinomycin	غثيان وقيء؛ سمية كبدية مع حَبَنْ ascites؛ إسهال؛ تضرر نسيجي موضعي وخيم ونخر مع تسرُّب extavasation؛ تفاعل تأقي.	**التهاب الفم stomatitis؛ تقرُّح الفم؛ خمود نقي العظم**؛ التهاب جريبات حاصّي alopecia folliculitis؛ التهاب الجلد في المساحات المُشَعَّعَة سابقاً

تابع الجَدْوَل 3.30

داونوروبيسين Daunorubicin	غثيان وقيء؛ إسهال؛ احمرار البول (غير بيلة الدم)؛ تضرر ونخر نسيجي موضعي وخيم مع تسرُّب. تبدُّلات عابرة في مخطط كهربية القلب ECG؛ تفاعل شبيه التأق anaphylactoid reaction	**خمود نقي العظم؛ سمية قلبية؛** (قد تتأجّل إلى سنوات)؛ ثعلبة؛ التهاب الفم؛ فهم anorexia؛ إسهال؛ حمى ونفضات chills؛ التهاب الجلد dermatitis في المساحات المُشعَّعَة سابقاً؛ وتصبُّغ الجلد والأظفار؛ تحسُّس ضوئي
دوستاكسيل Docetaxel	غثيان وقيء؛ تفاعلات فرط تحسُّس	**خمود نقي العظم؛** احتباس السوائل؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ آلام المفاصل arthralgias؛ آلام العضلات سمية قلبية؛ اضطرابات معدية معوية خفيفة؛ التهاب المخاطية mucositis
دوكسوروبيسين Doxorubicin	غثيان وقيء؛ احمرار البول (ليست بيلة الدم)؛ تضرُّر ونخر النسج الموضعية الوخيم وتسربها؛ إسهال؛ حمى؛ تبدلات عابرة في مخطط القلب الكهربـي ECG؛ اضطراب نظم بطينـي؛ تفاعل شبيه التأق.	**خمود نقي العظم؛ سمية قلبية** (قد تتأجل إلى سنوات)؛ ثعلبة؛ التهاب الفم؛ قَهَم أي فقد الشهية؛ التهاب الملتحمة؛ تصبُّغ طرفي (الأطراف extremities)؛ التهاب الجلد في المساحات المُشعَّعَة سابقاً؛ فرط حمض يوريك الدم
إتوبوزيد Etoposide	غثيان وقيء؛ إسهال؛ حمّى؛ نقص الضغط؛ تفاعلات شبه تأقية؛ التهاب الوريد عند مقرّ التسريب.	**خمود نقي العظم؛** أطفاح؛ ثعلبة؛ اعتلال الأعصاب الميحيطية؛ التهاب المخاطية mucositis وضرر الكبد بالجرعات الكبيرة ابيضاض
فلودارابين Fludarabine	غثيان وقيء	**خمود نقي العظم؛** تأثيرات على الجهاز العصبـي المركزي إضطرابات الرؤية ضرر كلوي مع الجرعات الأكبر ارتشاحات رئوية، متلازمة انحلال الورَم tumour lysis syndrome (كبت مناعة شديد)
5-فلورو يوراسيل	غثيان وقيء؛ إسهال تفاعل فرط التحسس.	**قرحات فموية ومعدية معوية؛ خمود نقي العظم؛** إسهال؛ عيوب عصبية؛ عادةً مخيخية cerebellar؛ اضطرابات نظم القلب؛ الذبحة الصدرية؛ ثعلبة؛ فرط التصبُّغ؛ احمرار وكلَل إحساس راحى - أخمصي؛ التهاب الملتحمة؛ فشل القلب؛ النوب seizures
جيمسيتابين Gemcitabine	غثيان وقيء خفيفان؛ تفاعلات أرجية.	**خمود نقي العظم؛ ويصيب الصفيحات خصوصاً؛** طَفَح؛ احتباس السوائل؛ وذمة
هيدروكسي يوريا (هيدروكس كارباميد)	غثيان وقيء؛ تفاعلات أرجية تجاه صباغ التارترازين Tratrazine dye (مثل الموجود في المستحضرات الطبية)	**خمود نقي العظم؛** التهاب الفم؛ عسر البول dysuria؛ ثعلبة؛ اضطرابات عصبية نادرة؛ ارتشاحات رئوية
إيدازوبيسين Idarubicin	غثيان وقيء؛ تضرر نسيجي مع تسرُّب extravasation	**خمود نقي العظم؛** ثعلبة؛ التهاب فم؛ سمية عضلة قلبية؛ إسهال
إيفوسفاميد Ifosagamide	غثيان وقيء؛ تخليط confusion؛ سبات/ غيبوبة coma؛ سمية كلوية؛ حماض استقلابـي ومتلازمة فانكونـي الكلوية renal Fanconi's syndrome؛ سمية قلبية بالجرعات العالية	**خمود نقي العظم؛ التهاب المثانة النـزفي** (ويوقى منه بالاستخدام المتزامن للميزنا mesna)؛ ثعلبة؛ إفراز غير ملائم للهرمون المضاد للإدرار ADH سمية عصبية (وسَن somnolence، هلوسة، ضبابية الإبصار، السبات coma
أيرينوتيكان Irinotecan	غثيان وقيء؛ المتلازمة الكوليزجية؛ تفاعلات فرط التحسس؛ التأق؛ الإسهال.	**خمود نقي العظم؛** الإسهال؛ التهاب القلولون colitis؛ علَوّص ileus؛ ثعلبة؛ خلل كلوي؛ ماسخ teratogenic
لوموستين Lomustine	غثيان وقيء	**قلّة الكريات البيض المُؤجّلة (4-6 أسابيع) وقلّة الصفيحات (قد تطول)؛** ارتفاع عابر في فعالية الترانس آميناز؛ تفاعلات عصبية؛ تلّيف رئوي؛ ضرر كلوي؛ ابيضاض

تابع الجدول 3.30

ميلفالان Melphalan	غثيان خفيف؛ تفاعلات فرط التحسس.	**خمود نقي العظم (ولاسيما الصفيحات)**؛ ارتشاحات رئوية وتليُّف؛ ضَهَى amenorrhoea؛ عقم؛ ابيضاض
ميثوتريكسات Methotrexate	غثيان وقيء؛ إسهال؛ الحمّى؛ التأق؛ نخر كبدي.	**تقرُّح فموي ومعدي معوي**؛ وقد يحدث انثقاب perforation؛ **خمود نقي العظم**؛ سمية كبدية والتشمُّع cirrhosis؛ سمية كلوية؛ **ارتشاحات رئوية وتليّف**؛ تخلخل العظم osteoporosis؛ التهاب الملتحمة؛ ثعلبة؛ نزع التصبُّغ depigmentation؛ اضطرابات وظيفة الحيض menstrual؛ اعتلال الدماغ encephalopathy؛ عُقم infertility؛ لمفوية؛ الإمساخ teratogenesis
ميتوميسين Mitomycin	غثيان وقيء؛ نخر نسيجي؛ الحمّى.	**خمود نقي العظم (تراكمي)**؛ التهاب فم؛ ثعلبة؛ سمية رئوية حادة؛ تليُّف رئوي؛ سمية كبدية؛ سمية كلوية؛ ضهى amenorrhoea؛ متلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic-uraemic syndrome؛ تكلس المثانة bladder calcification (مع الإعطاء داخل المثانة)
ميتوكسانترون Mitoxantrone	اصطباغ البول بالأزرق – الأخضر؛ صُلبة sclera زرقاء – خضراء؛ غثيان وقيء؛ التهاب الفم؛ حمّى؛ التهاب الوريد.	**خمود نقي العظم**؛ سمية قلبية؛ ثعلبة؛ بياض الشعر؛ آفات جلدية؛ ضرَر كبدي؛ فشل كلوي؛ نخر وتسرُّب extravasation necrosis
موستين Mustine (كلورميثين chlormathine)	غثيان وقيء؛ تفاعل موضعي والتهاب وريد	**خمود نقي العظم**؛ ثعلبة؛ إسهال؛ قرحات فموية؛ ابيضاض؛ الضهى amenorrhoea؛ عُقم؛ فرط حمض يوريك الدم؛ ماسخ teratogenic
أكساليبلاتين Oxaliplatin	غثيان وقيء؛ كَلَلْ إحساس بلعومي حنجري؛ تفاعل أرجي	**خمود نقي العظم**؛ إسهال؛ التهاب المخاطية؛ شذوذات وظيفة الكبد؛ **اعتلال الأعصاب المحيطية الحسيّة**؛ كَلَلْ الإحساس بالبرد؛ خلل كلوي؛ حمى؛ ثعلبة
باكليتاكسيل Paclitaxel	التأق، انقطاع النَفَس dyspnoea، نقص ضغط الدم، وذمة وعائية، الشرى (ربما بسبب السواغ).	**خمود نقي العظم**؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ آلام المفاصل؛ آلام عضلية؛ سمية قلبية؛ اضطرابات معدية معوية خفيفة؛ التهاب المخاطية
بروكاربازين Procarbazine	غثيان وقيء؛ خمود الجهاز العصبـــي المركزي CNS depression تأثير مشابه – للديسولفيرام disulfiram مع الكحول؛ تفاعلات ضائرة نموذجية (نمطية) لمثبط أكسيداز أحادية الأمين MAO.	**خمود نقي العظم**؛ التهاب الفم؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ التهاب الرئة؛ ابيضاض
ستربتوزوتوسين Streptozotocin	غثيان وقيء؛ ألم موضعي.	**تضرُّر كلوي**؛ نقص سكر الدم؛ وفرط سكر الدم؛ تضرر الكبد؛ إسهال؛ خمود نقي العظم (غير شائع)؛ حمّى؛ كثرة اليوزينات eosinophilia؛ البوالة التفهة الكلوية المنشأ nephrogenic diabetes insibidus
توبوتيكان Topotecan	غثيان وقيء.	**خمود نقي العظم**؛ ثعلبة؛ طفحٌ؛ انقطاع النَفَس dyspnoes؛ صداع؛ مَذَل (فساد الحسّ) pavaesthesia زيادة عابرة في إنزيمات الكبد.
فينبلاستين Viblastine	غثيان وقيء؛ تفاعل موضعي والتهاب وريد مع تسرُّب.	**خمود نقي العظم**؛ ثعلبة؛ التهاب الفم؛ فقدان المُنْعَكَس الوتري العميق؛ ألم الفك jaw pain؛ ألم عضلي؛ شللي paralytic ileus
فينكريستين Vincristine	ضرَر نسيجي مع تَسَرُّب	**اعتلال الأعصاب المحيطية**؛ ثعلبة؛ خمود نقي عظم خفيف؛ إمساك؛ علوص شللي paralytic ileus؛ ألم الفَكّ jaw pain؛ الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار ADH؛ ضمور بصري optic atrophy
فينوريلبين Vinorelobine	غثيان وقيء	**خمود نقي العظم**
الهرمونات Hormones		
أمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide	نُعاس drowsiness؛ غثيان؛ دوخة؛ طفح	نقص نشاط الدَرَق (نادراً)؛ خمود نقي العظم؛ حمى؛ نقص ضغط الدم؛ تذكير masculinisation.

تابع الجَدْوَل 3.30		
فلوتاميد Flutamide	غثيان؛ إسهال	تثدي الذكر؛ سمية كبدية
غوزيريلين Goserelin	زيادة عابرة في ألم العظم وانسداد الاحليل urethral عند المصابين بسرطان البروستاتة النقيلي metastatic hot؛ بيغ ساخن .flushes	عنانة؛ ضمور خصوي؛ تثدي الذكر
ليوبروليلين Leuprolelin (مضاهئ للهرمون المُطلق الملوتن LHRH analogue)	زيادة عابرة في ألم العظم وانسداد الحالب ureteral obstruction؛ بيغ ساخن hot .flushes	عنانة؛ ضمور خصوي؛ تثدي الذكر؛ وذمة محيطية
أسيتيات الميدروكسي بروجستيرون Medroxyprogesterone acetate	غثيان؛ شَرَى؛ صداع؛ تعب fatigue	تبدلات حيضيّة؛ تثدي الذكر؛ تبيغات ساخنة؛ زيادة الوزن؛ الشعرانية hirsutism؛ أرَق insomina؛ تعب fatigue؛ اكتئاب؛ وذمة؛ وزيادة وزن؛ التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis وانصمام خثري؛ خراج عقيم sterile abscess،.
تاموكسيفين Tamoxifen	بيغ ساخن hot flushes؛ غثيان وقيء؛ زيادة عابرة في ألم العظم والورم؛ فرط كالسيوم الدم؛ فرط سكر الدم	نزيف وتجيج مهبلي؛ طفَح؛ قلّة الصفيحات؛ وذمه محيطيه؛ إكتئاب؛ دوخة؛ صداع؛ نقصان حدّة البصر؛ تبدُّلات قرنية corneal؛ اعتلال الشبكية retinopathy؛ التهاب الأوعية الفرفرى purpric؛ انصمام خثرى؛ سرطان بطانة الرحم endometrial
العوامل البيولوجية Biological agents		
BGC (عصيات كالميت – غيران)	تَهيُّج المثانة؛ غثيان وقيء؛ حمى؛ انتان sepsis	التهاب الحويضة والكلية الحبيبومي Granulomatous, pyelenephritis؛ انسداد الاحليل urethral obstruction؛ التهاب البَرْبَخ epididymitis؛ خراج كلوي renal abscess
تراستوزوماب Trastuzumab (Herceptin)	الحمى؛ نَفَضات chills؛ غثيان وقيء؛ ألم؛ فرط تحسُّس وتفاعلات رئوية	**خمود نقي العظم؛ اعتلال عضلة القلب؛ خلل وظيفة البطين؛ فشل القلب الاحتقانـي**؛ الإسهال
الانترفيرون الالفا Interferon alfa	حمى؛ نفضات chills؛ آلام عضلية؛ تعب؛ صداع؛ آلام مفصلية؛ نقص ضغط الدم.	خمود نقي العظم؛ قهم (قلة الشهية) anorexia؛ قلّة العدلات neutropenia؛ فقر الدم؛ تخليط confusion إكتئاب؛ سمية كلوية؛ سمية كبدية؛ وذمة وجهية ومحيطية؛ اضطرابات نظم القلب
الانترلوكين-2 (Interleukin-2)	الحمى؛ احتباس السوائل؛ **نقص ضغط الدم؛ ضائقة تنفسية**؛ فقر دم، قلة الصفيحات؛ غثيان وقيء؛ إسهال، متلازمة التسرُّب الشعري capillary، سمية كلوية، سمية عضلة القلب، سمية كبدية؛ الحمامى العَقِدَة erythema nodosum، عيوب في جَذْب العَدلات .neutophil chemotactic	اضطرابات عصبية نفسية؛ نقص نشاط الدرق hypothyroidism؛ متلازمة كلوية؛ اعتلال دماغي أبيض – leucoencephalo pathy حاد؛ اعتلال الضفيرة العضدية؛ انثقاب الأمعاء bowel perforation
إزوتريتينوين Isotretinoin	تعب؛ صداع؛ غثيان وقيء؛ حكة pruritis	ماسخ teratogeni؛ التهاب الشفة cheilitis؛ جُفاف الفم xerostomia؛ طفَحْ؛ التهاب الملتحمة وتَهيُّج العين؛ قهم anorexia؛ فرط غليسريدات الدم الثلاثية hypertriglyceridaemia؛ ورم كاذب مخي pseudotumor cerebri
أكتريوتيد Octreotide	غثيان وقيء؛ إسهال	إسهال دهنـــي Steatorrhoea؛ حصيات صفراوية
ريتوكسيماب Rituximab	حمّى؛ نفضات chills؛ رِعْدات rigors؛ نقص ضغط الدم؛ تشنج قصبات.	**خمود نقي العظم**؛ وذمة وعائية؛ تأريث الذبحة أو اضطراب النظم في وجود مرض قلبـــي سابق

إنتان الدم Septicaemia غالباً ما يكون عدوى انتهازية بوساطة جراثيم سلبية الغرام من النبيت flora الذاتـي للمريض ومثال ذلك، من المعي، التـي تتأذى بالأدوية. وغالباً ما تستخدم وقاية ومعالجة بتوليف مضادات مكروبية قوية جداً. تُعَدّ العدوى الفيروسية (الهربس النطاقي herpes zoster)، والفطر fungus (المبيضة candida) والأوالي protozoa (التهاب الرئوي الكيسي penumocystic) بارزةً للعيان. تتطَلّب الحُمّى عند المريض الخاضع لهذه المعالجة جَمْع العينات من أجل الدراسات الميكروبيولوجية والمعالجة الإسعافية.

الاستجابات المناعية Immune responses. يمكن لمعالجة الكيميائية القوية والمطوَّلة أن تُخلّ بالاستجابة المناعية للمرضى لمدة 3 سنوات بعد إيقاف المعالجة. وإنّ مضاهئات البورين (مثل الفلودارابين fludarabine)، والجرعة المرتفعة من المعالجة الكيميائية التشعيعية chemoradiotherapy وزرع نقي العظم الخيفي allogeneic تُنتج كَبْتاً مناعياً شديداً مع اختطار هام بالعدوى الانتهازية (مثل الهربسْ النطاقي herpes zoster، والالتهاب الرئوي *بالكيسة الجؤجؤية* Pneumocystis carinii pneumonia) وداء الطُعْم مقابل الثوي graft-versus-host disease من فريق ثالث عقب نقل الدم غير المُشعَّعْ. ويمنع استخدام اللقاحات الحية.

الخلايا التناسلية والإنجاب Gonadal cells and reproduction. قد يحدث العقم، تعنـي التأثيرات التطفيرية mutagenic للأدوية المضادة للسرطان أنه ينبغي تجنب الإنجاب أثناء المعالجة وبعد شهور منها ولكن يمكن للرجال والنساء أن ينجبوا أثناء خضوعهن للمعالجة الكيميائية). وعندما يمكن للمعالجة أن تسبب عقماً دائماً، يُمنَح الرجال تسهيلات التخزين المُسْبَق للنطاف. يُعَد حفظ النسيج المبيضي بالبرودة عملياً أيضاً الآن. إن معظم الأدوية السامة للخلايا ماسِخَة teratogenic ولا يتوجب استعمالها أثناء الحمل. وينبغي إسداء نصيحة منع الحمل قبل البدء بالمعالجة الكيميائية للسرطان.

الإعتلال الكلوي باليورات Urate nephropathy. يطلق التحطيم السريع للخلايا الخبيثة البورينات purines والبيريميدينات pyrimidines التـي تتحوّل إلى حمض اليوريك وقد تَتَبَلْوَرْ crystallize في الأنبوب الكلوي وتسدُّه (الاعتلال الكلوي باليورات). ولا يحدث هذا عملياً إلا عند وجود كتلة خلوية ضخمة وعندما يكون الورَم حساساً جداً للأدوية، ومثال ذلك، الإبيضاضات الحادة واللمفومات (الأورام اللمفية) المرتفعة الدرجة. وإنّ تناول السوائل بكثرة، وقلونة البول واستخدام الآلوبورينول allopurinol (الفصل 15) أثناء المراحل الباكرة من المعالجة الكيميائية يقي من هذه النتيجة.

السرطنة (الخَباثات الثانوية) Carcinogenicit (Second malignancies). إنّ العديد من الأدوية السامة للخلايا مسرطن، قد يشفى المريض من المرض الأولي فقط ليخضع لسرطان آخر محرض بالمعالجة بعد 5 – 20 عاماً. ولم يُبَت حتـى الآن ما إذا كان هذا بسبب التأثير المُطَفِّر mutagenic، أو كبت المناعة، أو بكلّ منهما. وقد أُدينَت العوامل المؤلكة خصوصاً، وكذلك بعض مضادات الاستقلاب أيضاً (مركبتوبورين) والمضادات الحيوية السامة للخلية (دوكسوروبيسين doxorubicin). قد يكون الإختطار كبيراً بمقدار 10 – 20 ضعفاً ما يحدث للأشخاص غير المُعَرَّضين وتتضَمَّن هذه السرطانات الابيضاض، واللمفومة والسرطانة الوسفية squamous caecinoma.

تُمَدّ الحياة على نحو كبير بوساطة المعالجة الكيميائية في لفمومة هودجكين، خلافاً لسرطان المبيض؛ تكون هذه المظاهر ببساطة ذات صلة بقبول اختطار الأورام الثانية (الثانوية).

المخاطر على هيئة (كادر) المستشفى التي تقوم بإيداء العوامل السامة للخلايا

HAZARDS TO STAFF HANDLING CYTOTOXIC AGENTIS

وُجَد أن بول بعض الممرضات والصيادلة الذين يُحضِّرون الأدوية المضادة للسرطان للتسريب والحقن يحتوي هذه الأدوية إلى مدى قد يكون أحياناً مُطفِّراً mutagenic للجراثيم. وقد زال التلوث عندما توقف هؤلاء عن إيداء هذه الأدوية handling. يُمكن افتراض أن امتصاص مقادير قليلة من هذه الأدوية يُعَدّ ضاراً (تطفير mutagenesis، سرطنة).

يحدث التلوث من إراقة أو تناثر الأدوية وعدم الحرص في

الإيذاء مع المحاقن syringes (ينبغي المَسْحُ على قمّة الإبرة needle عند طَرْد الهواء من المحقنة)؛ وقد يخلق فتح الحبابة ampoule ضبوباً aerosol. تُكَوِّن الحبابات والمحاقن والماسحات المستخدَمة خطراً، كما قد تفعَل فضلات أجسام المرضى المعالجين.

تتراوَح الاحتياطات الملائمة للأدوية المختلفة وبساطة من تجنُّب إراقة الدواء spillage، مروراً بالقفازات cloves، والأقنعة الجراحية، والنظارات الواقية goggles والمآزِر aprons، إلى استخدام خزانات الجريان الصفائحي laminar use cabinets. يُعَدّ التدريب الخاص لِمتداولي الدواء المُرشِّحين ضرورياً. ينبغي على المرأة الحامِل من الفريق الطبـــي تجنب إيذاء هذه الأدوية.

تآثرات الأدوية السامة للخلايا مع الأدوية الأخرى
INTERACTIONS OF CYTOTOXICS WITH OTHER DRUGS

ثمّة أمثلة كثيرة عن التآثرات العلاجية (توليفات الأدوية) في (الجدَول 2.30). ويمكن للتآثرات غير العلاجية أن تكون خطيرة. يُمَثِّل توليف الأدوية السامة للخلية cytotoxic التـــي تسبب درجة خطيرة من كبت المناعة تآثراً ديناميكاً دوائياً ضائراً. توجد أيضاً حالة عامة للحذر من الأدوية التـــي تثبط الاستقلاب أو الإطراح الكلوي للأدوية الأخرى، إذ إن السيميتيدين cimetidine، وهو مثبط لتفاعلات أكسدة عديدة مُتواسَطَة بالستوكروم -P450، يؤجِّل تدرُّك 5-فلورو يوراسيل ويزيد سميته، وكذلك فإن الآلوبورينول، وهو مثبط الزائنين أُكسيداز، يزيد من سميته المِركبتوبورين والسيكلوفسفاميد على نحو مشابه. يُنقِص الإطراح الأنبوبـــي الكلوي للميثوتريكسات بالتنافُس مع مضادات الالتهاب غير السيتروئيدية NSAIDs مؤدياً إلى سميّة الميثوتريكسات.

المُعالَجَة الصمَّاوية Endocrine therapy

التأثير الهرمونـــي على السرَطان
HORMONAL INFLUENCE ON CANCER

اختبِرَت إمكانية التداخُل مع السرطان بغير الجراحة، مثل التداوُل الصمّاوي، لأول مَرَّة عام 1895 عندما تواجَهَ جراح اسكتلندي مع امرأة عمرها 33 عاماً مصابة بسرطان ثدي متقدِّم.

"كان يتوجب على زوجها وعليها أن يدركا إمكانية إجراء عملية إزالة البوقين fallopian tubes والمبيضين ovaries. وقد جرى توضيح طبيعة العملية على نحو كامِل لهما، وإنها كانت عملية تجريبية مَحْضَة أيضاً... وقد وافقَت في الحال... لقد عَرَفَت وشعَرَت أن حالتها ميئوس منها. لقد اختفَت جميع آثار مرضها السرطانـــي السابق (بعد ثمانية شهور من العملية). (وبعدَ معالجة حالتين إضافيتين استنتَجَ الجراح انه ربما يوجد تأثيرات مبيضية في سطران الثدي وأضَافَ) سواءً أكان (هذا) مقبولاً أم لا؛ فأنا متأكد بكونـــي بريئاً من العمل على نحو طائِش أو متهوِّر".[7]

لقد اعتَمَدَت المعالجة على سبب حقيقي. لقد وافَق المؤلف قبل 20 عاماً على العناية بمالِك أرض اسكتلندي "مصاباً بعقله". فكانَت واجباته مثيرة في بعض الأوقات، ولكنها غير شاقّة، فكان لديه الوقت والاهتمام لمشاهدة فِطام الخِراف في مزرعة محليَّة، فلاحَظَ تشابهاً كبيراً بين تكاثر الخلايا الظهارية لقنوات نَقْل اللّبن milk ducts في الإرضاع وفي السرطان؛ فتعلَّمَ أن بعض المُزارعين مارَسوا استئصال المبيض oophore-ctomy لإطالة إرضاع الأبقار؛ فامتلك فكرة احتمال كون سرطان الثدي ناتجاً عن تنبيه مبيضي شاذ وأن إزالة المبيضين قد يكون لها تأثيرات علاجية عل سرطان السبيل التناسلي genital tract.

لوحظ في عام 1941[8]. أنّ سرطان البروستاتة مع النقائل metastses قد ساءَ بالأندروجين androgen وتَحَسَّنَ بالإستروجين oestrogen (ستيلبوسترول stilboestrol). انّ فعالية هذا السرطان قابلة للمشاهدة سريعاً، لأنّ تركيز المستضِدّ النوعي البروستاتـــي prostate-specific antigen (PSA) البلازمي يُوَفِّر واسمة marker يعول عليها. ويُعَدّ توافُر الوسائل العلاجية التـــي يعول عليها حاسِماً لاستعمال الأدوية في السرطان.

---

[7] Beatson G T 1896 Lancet 2: 104, 162

[8] Huggins C et al 1941 Cancer Research 1: 293

العوامل الهرمونية HORMONAL AGENTS

يعتمد نموّ بعض السرطانات على الهرمون ويمكن تثبيطه بالإزالة الجراحية للغدد التناسلية gonads، والكظرين adrenals و/أو النخامة pituitary. ويتزايد تحقيق التأثير نفسه، بتكلفة قليلة على المريض بإعطاء الهرمونات، أو مناهضات الهرمونات، من إيستروجينات oestrogens، وأندروجينات وبروجيستينات progestogens ومثبطات تخليق الهرمونات.

خلايا سرطان الثدي قد تمتلك مُستَقبَلات الإستروجين، والبروجيستيرون progesterone والأندروجين، ويَنفَع تداوُل الهرمون لدى حوالي 30% من المصابين بالداء النقيلي metastatic؛ عندما يُعَدّ ورَم المريض إيجابياً من حيث مُستَقبِلَة الإستروجين تكون الاستجابة حوالي 60%، أما حين يكون سالباً فتكون الإستجابة حوالي 10% فقط. بعدَ معالجة السرطان الأوّلي، تكون المعالجة الصمّاوية *بالتاموكسيفين* 20 ميلي غرام/يوم هي معالجة الاختيار المساندة للنساء *tamoxifen* في فترة ما بَعْدَ الإياس postmenopausal المصابات بالمرض في العقد اللمفية؛ تُزداد كلٌّ من الفاصلة interval قبل نشوء النقائل metastases والبُقيا survival الإجمالية. يوصى بالمعالجة المساندة بالأدوية السامة للخلايا و/أو التاموكسيفين للمصابات بالأورام الضخمة السلبية في العقد node اللمفية أو ذوات عوامل المآل prognostic الضائرة.

إنّ المعالجة الكيميائية السامة للخلايا أكثر فائدة عند النساء الشابات، مع التاموكسيفين، كمعالجة مساندة. ولم يُنجَز بعد أمد التجريع dosing الأمثَل للتاموكسيفين، ولكنه يميل لأن يكون 5 سنوات أو أكثَر.

تتضَمَّن المعالجة من الخط الثانـــي لمن لم تستجب للتاموكسيفين البروجيستوجينات، مثل *الميجيسرتول megestrol* أو *الميدروكسي بروجيستيرون medroxyprogesterone*. عندما يكون احتباس السوائل مشكلة مع هذه الأدوية، يمكن الاستبدال *بالفورميستان formestane* عند النساء بعد الإياس postmenopausal (يُثبِّط الأروماتاز aromatase، الإنزيم المُكتَنَف في تحويل الأندروجينات إلى إستروجينات). يستخدَم أيضاً *الأمينوغلوتيثيميد aminoglutethimide والتريلوستان trilostane*، اللذان يثبطان على نحو مشابه تحوُّل الأندروجينات إلى استروجينات (يُعيضان على نحو كبير استئصال الكَظَره adrenalectomy من أجل سرطان الثدي)، ويستخدمان أيضاً للنساء ما بعد الإياس؛ مهما يكن تُعَدّ المعالجة بإعاضة الغلوكوكورتيكويد glucocorticoid بالتزامن أساسيةً.

سرطان البروستاتة Prostatic cancer يعتمد على الأندروجين يعدُّ مرضاً نقيلياً يمكن مساعدته باستئصال الخصية orchidectomy أو بمضاهئ للغونادوريلين gonadorelin، ومثال ذلك، *البوسيريلين buserelin والغوزيريلين goserelin، واليوبروريلين leuprorelin* أو *التريبتوريلين triptorelin*. وتسبب هذه الأدوية تنبيهاً عابراً للهرمون الملوتن luteinising وبالنتيجة إطلاق التستووسيترون قبل إحداثها التثبيط؛ قد يعانـــي بعض المرضى استثارة لتاثيرات الورَم، ومثال ذلك، الألم العظمي، وانضغاط الحبل الشوكي. تَقي المعالجة المضادة للأندروجين، ومثال ذلك، *بالسيبروتيرون cyproterone* أو *بالفلوتاميد flutamide* قُبيل استئصال الخصية *flutamide* عندما يُتَوَقّع هذه الاستثارة.

تضخم البروستاتة الحميد prostatic hypertrophy Benign يعتمد على الأندروجين أيضاً وتتضمَّن المعالجة الدوائية استعمال *الفناستيريد finasteride* المثبط للإنزيم (5- ألفا ريدَكتاز 5α -reductase) الذي يُفَعّل التستوستيرون (راجع الفصل 26).

تستعمل الستيرويدات القشرية الكظرية Adreno- cortical steroids لِفعلها على سرطانات نوعية ولمعالجة بعض مضاعفات السرطان أيضاً، ومثال ذلك، فرط كالسيوم الدم، وارتفاع الضغْط داخِل القحف. أما استعمالها الرئيسي فهو في سرطان النسج اللمفية والدم. قد تُنقص أيضاً من وقوع مضاعفات الابيضاضات leukaemiase مثل فقر الدم الانحلالي وقلّة الصفيحات. يُفضَّل القشرانـــي السكَرَي glucocoryicoid، ومثال ذلك، البريدنيـــزولون، حيث تستخدَم جرعات مرتفعة ولا يُحتاج إلى تأثيرات القشرانيات المعدنية mineralocorticoids لأنها تُسبِّب احتباس السوائل.

وعلى العموم **In general** تَحْمِل المعالجة الصمّاوية عواقب أقلّ خطورةً على النسج الطبيعية من العوامِل السامة للخلايا.

المعالجة المناعية Immunotherapy

استمدت المعالجة المناعية من مشاهدة في القرن التاسع عشَر بأن السرطان كثيراً ما يتَقَهْقَر بعدَ العَداوى الجرثومية الحادة، أي استجابةً للتأثير المنبه للمناعة غير النوعي. ولكن يبدو بصفة عامّة أن الاستجابة المناعية للسرطان يمكن تلطيفها. جَرَت محاولات لتنبيه الجهاز المناعي الذاتـي للمضيف التـي تطمح لقتل خلايا السرطان على نحو أكثر فعالية.

تُكْتَنف ابتكارات المعالجة المناعية ما يلي:

- تنبيهاً لا نوعياً للمناعة الفاعلة باللقاحات vaccines، مثل لقاح BCG (عصية كالميت – غيران[9] Bacille Calmette-Guérin) تُستَّل في المثانة البولية في سرطان المثانة. وتكتنِف الأساليب الأحدث حقن خلايا ورمية أو خلاصات خلايا الوَرَم المُوَلّفَة مع منبه مناعي مثل BCG.
- استراتيجيات المعالجة المناعية المُنفعلة passive بزيادة الأضداد أُحادية النسيلة monoclonal antibodies ضد المُستضدات المصاحبة لأورام نوعية. وللأضداد المُستَهدَفة ميزة النوعية المرتفعة للسرطان والسمية القليلة للمُضيف. تتضَمَّن الأمثلة *الريوكسيماب rituximab*، والضدّ أُحادي النسيلة المُضاد لمركب CD20 المُرَخَّص لمعالجة الأورام اللمفية الجريبية follicular lymphomas المنخفضة الدرجة، *والتراستوزوماب trastuzumab (Herceptin)*، الذي يرتبط نوعياً بالمستقبلة her2/neu(erbB2) receptor التـي يزداد تعبيرها بإفراط overexpressed عبر بعض سرطانات التدي. يُحَسِّن التراستوزوماب البُقيا survival بدرجة هامة بالتوليف مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا عند المصابات بسرطان الثدي المتقدِّم مقارنةً مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا منفردةً.

المعالجة البيولوجية Biological therapy

يتزايد استعمال المواد الموجودة طبيعياً التـي تُنَظِّم وظيفة الخلية، في معالجة السرطان. وتتضَمَّن:

الستيوكينات Cytokines، التـي تُنتَج استجابةً لتنويعة من المنبهات، كالمستَضِدات antigens، أي الفيروس، أو السرطان. تُنَظِّم هذه المواد نمو الخلية وفعاليتها، والاستجابات المناعية، ويُمكِن تخليقها بتكنولوجيا الدَنا المأشوب reco-mbinant DNA. وتتضَمَّن:

- *الانترلوكينات Interlukins* التـي تُنَبِّه تكاثر اللمفاويات التائية Thiopental-lymphocytes وتُفعِّل الخلايا القاتلة الطبيعية killer cells. يُستَخدَم الانترلوكين-2 في سرطانة الخلايا الكلوية النقيلية metastatic.
- *الإنتروفيرونات Interferons*. يستخدَم الانتروفيرون ألفا للإبيضاض الحُبَيْبِـي المُزمِن، وابيضاض الخلايا الشعرية hairy cell leukaemia. ويعد علاجاً مسانداً فعالاً للمصابين بالورَم الميلانينـي melanoma المُعاوِد الشديد الاختطار.

عوامِل النموّ المُكَوِّنة للدم Haemopoietic growth factors أو عوامِل نمّو المستعمرات الخلوية تستخدَم للمُساعدة على شفاء المصابين بقلّة الكريات البيض leukopenic، مثل *فليغراستيم filgrastim* (العامل المنبه لمستعمرات المُحَبَّبات البشري granulocyte colony stimulating factor, G-CSF المأشوب) *والمولغراموستيم molgramostin* (العامِل المنبه لمستعمرات – البلاعم والمحبَّبات granulocyte macrophage – colony stimulating factor, GM-CSF البشري المأشوب) (راجع الفصل 29).

معالجات السرطانات المستجدّة Emerging anticancer treatment

يتنامى فهمنا للعمليات البيولوجية التـي تحكُمْ السرطنة سريعاً ويُوَفِّر لاستعراف الأهداف الخلوية الجديدة لتطوير الدواء المضاد للسرطان. وإن الأساليب الجديدة المُصَمَّمة

---

[9] تُستَخدَم ذرّية *المُتَفَطِّرة البقرية Mycobacterium bovis* لتحضير لقاح BCG للتمنيع ضد السلّ tuberculosis.

لاستغلال التعطيلات البيولوجية الفريدة للخلية السرطانية تُختَبَر الآن في التجارب السريرية. وتتضمَّن الأمثلة ما يلي:

- مثبطات مَطْرِس البروتيناز الفلزية matrix metallo-proteinase المُصَمَّمَة لتثبيط غزو الخلايا السرطانية ومَنْع تكوين النقائل metastases.
- مثبطات توَلُّد الأوعية angiogenesis. الأورام تتطلَّب التغذية وتُنتِج إشارات توليد الأوعية ممَّا يؤدي إلى تكوين أوعية جديدة؛ الاستراتيجية هي منع تكوُّن أوعية دموية جديدة ضرورية لنمو الوَرَم.
- مثبطات تنبيغ الإشارة Signal transduction inhibitors ومثالها ترانسفيراز الفارنيزيل farnesyl transferase، وهو الإنزيم الحاسِم في تفعيل الجين الوَرَمي راس oncogen, rase، الذي يُفرَط تعبيره overexpressed على نحو متواتِر في السرطانات. يبدو أن مثبطات هذا الإنزيم فعّالةً في تثبيط نمو الخلية السرطانية.
- مُصَمَّم المعالجة الجزيئية Designer molecular therapy صُمِّم مثبط كيناز التيروزين tyrosine kinase inhibitor، وهو الإيماتينيب imatinib، على نحو خاص لإحصار فرط تفاعلية كيناز التيروزين المُختَلّ التنظيم المُنتَج بوساطة صِبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome النوعي لإبيضاض المُحَبَّبات المُزمِن chronic granulocyte leukaemia؛ دَعَمت التجارِب السريرية نجاعته في هذا المَرَض.
- يجري الآن تطوير العوامل التي تُعَزِّز الإستماتة apoptosis للاستعمال السريري.

الوقاية الكيميائية من السرطان

Chemoprevention of cancer

لَما كان العديد من السرطانات غير قابلة للشفاء، فيبدو أن الوقاية من حدوث السرطان هي الأفضل إن أمكَن. قد يؤثر تبديل الأفراد لأساليب حياتهم الشخصية في اختطار نشوء سرطانات خصوصية. يمكن مراعاة المداخلات الكيميائية لإنقاص اختطار السرطان من أجل المجتمع ككل أو لمجموعات ذات اختطار مرتفع لسرطان نوعي. فبعض الفيتامينات ومشتقاتها والنظام الغذائي ببعض المغذّيات الزهيدة المقدار قد تُثبِّط نشوء السرطانات وتطورها، ومثال ذلك، البيتا – كاروتين، والإيزوتريتينوين isotretinoin، وحمض الفوليك، وحمض الأسكوربيك، والتوكوفيرول ألفا alphatocopherol. تتقدم التجارب على نطاق واسع لهذه المواد ومشتقاتها. إذ يبدو أنّ الإيزوتريتينوين يمنَع أورام الخلايا الوسفية (الحرشفية) squamous cell tumours للرأس والرقبة. عندما استعُمل مضاد الإستروجين، التاموكسيفين tamoxifen كعلاج مساند عند النساء المصابات بسرطان الثدي الأولي، لوحظ أنه يُنقص اختطار وجود السرطان في الثدي المقابِل. يُختَبَر هذا العامِل الفموي ذو التأثيرات غير المرغوبة القليلة الآن عند النساء المرتفعات الاختطار من حيث نشوء سرطان الثدي كاستيراتيجية وقائية كيميائية. انظر أيضاً الأسبرين (الفصل 15).

شفاء السرطانات: أدوية غير مُثبتَة

CANCER "CURES": UNPROVEN REMEDIES

لَما كانَ الطب التقليدي عاجزاً حتى الآن عن شفاء جميع المصابين بالسرطان فقد يرغب بعضهم في تجربة أي شيء يعتقدون بأنه يُساعِد[10].

يُعَدّ هذا قابلاً للفهم تماماً ويستعمل العديد من المرضى طرق غير مُثبتَة، تتضمّن الأدوية (راجع الطب المُتَمِّم complementary medicine). لقد قُدِّمت طرق لا تُعد ولا تُحصى من أجل السرطان. وكان *اللاايتريل laetrile*، الدواء البارز، وهو مستحضَر من بذور المشمش apricot seeds (ونوى بعض الفواكه كالخوخ pips, pits)، الذي يحتوي الأميغدالين amygdalin (غلوكوزيد – بيتا β) الذي يتضمن السيانيد cyanide. لقد اعتقد بأنه يُفَرِّج الألم، ويطيل البَقيا وحتى أنه يُحَرِّض الهَدْأة الكاملة للسرطان. وقد اعتُقِدَ بأن المنفعة تنتُج عن إطلاق السانيد في الجسم إذ اعتقد بأنه يقتل خلايا السرطان من دون الخلايا الطبيعية. وعلى الرغم من الظن بأن الليتريل laetrile لم يمتلك تأثيرات سمية، فقد توفيت

[10] Editorial. British Medical Journal 1977, 1:3

طفلة عمرها 11 شهراً بعد ابتلاعها لحوالي (1 – 5) أقراص كانت تستخدَم لعلاج والدها. كانت السمية بسبب التكوين الاستقلابـي لحمض الهيدروسيانيك في الأمعاء. لا يوجد بيِّنة قوية على فعالية اللايتريل **laetrile**.

وكما هو الحال في الماضي غالباً، فإنه سيستمر بدون شك في المستقبل، فالتقييم الرصين لمثل هذا الادعاء يُستَخرَج عبر مزيج من العاطفية **emotionalism** والاستغلال **exploitation**.

والمُدهِش بأنه على الرغم من انتقاد السماحة المفرطَة من السلطة المنظِّمة للدواء (إدارة الأغذية والأدوية **FDA**) في الولايات المتحدة الأمريكية **USA**، فإن عموم الناس غير راغبين في قبول رأي **FDA** عندما تُنْصَح ضد استخدام أدوية مثل اللايتريل **laetrile**. لا بدّ من اختبار هذه التدخلات من حيث النجاعة والسمية بطريقة الأدوية التقليدية نفسها **conventional** التـي تخضع لتجارب سريرية صارمة.

ثمّة تاريخ طويل ومُخزِ عموماً في ترويج "شفاء" السرطانات، ولكن مثل أي شيء جديد يبدو من واجب الإشراف الطبـي مرةً ثانية أن يكون راغباً في النظر على نحو نزيه إلى إمكانية وجود شيء من الحقيقة في هذا الشيء الجديد الآن، مع تجنُّب الإيقاظ (الإثارة) المأساوي لآمال لا يمكن إدراكها وإنها لَمَهمَّة تعيسة وصعبة حقاً.

كبت المناعة Immunosuppression

يُستَخدَم كبت الاستجابات المناعية المتواسطَة بالخلايا أُحادية النواة **mononuclear** (اللمفاويات، وخلايا البلازما) في معالجة ما يلي:

- المرض المناعي الذاتـي **autoimmune** والكولاجينـي **collagen** ومرض النسيج الضام **connective tissue** (راجع ما سيأتـي).
- زَرْع الأعضاء **organ transplantation**؛ لِمَنْع الرفض المناعي **immune rejection**.

تُعَدُّ عوامل المعالجة الكيميائية للسرطان، السامة للخلايا **cytotoxic** كابتة للمناعة لأنها تتداخَل مع تضاعف الخلية أُحادية النواة ووظيفتها. ولكنها سامة جداً عموماً من أجل الأغراض السابقة ويستخدم ما يلي على نحو رئيسي للكبت المناعي المقصود.

- الستيرويدات القشرية الكظرية **Adrenocortical steroids**.
- الآزاثيوبرين **Azathioprine** (راجع ما سيأتـي).
- السيكلوسبورين **Ciclosporin**، التاكروليموس **tacrolimus** (راجع ما سيأتـي).
- بعض العوامل المُؤَلْكِلَة: السيكلوفسفاميد وكلورامبوسيل **clorambucil** (انظر الجدوَل 2.30).
- الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية **Antilymphocyte immunoglobulin** (راجع ما سيأتـي).

باستثناء السيكلوسبورين والتاكروليموس، فإن جميع ما سبق يسبب تثبيطاً مناعياً لا نوعياً مِمّا يُخِلّ بدفاعات الجسم العامة ضد العدوى.

تُحَطِّم الستيرويدات الكظرية اللمفاويات، وتنقص الالتهاب وتُخِلّ بالبلعمة **phagocytosis** (راجع الفصل 34).

تُحَطِّم العوامل السامة للخلية الخلايا المؤَهَّلة مناعياً. إن الآزاثيوبرين هو طليعة دواء للمركبتوبورين الضادّ للبورين، ويستخدَم في المرض المناعي الذاتـي لأنه يوفِّر فعالية كابته للمناعة مُحَسَّنة. يعد السيكلوفسفاميد خياراً ثانياً. وكما هو متوقَّع يُخْمُد نقي العظم.

السيكلوسبورين Ciclosporin

السيكلوسبورين هو عديد ببتيد مُسْتَخْصَل من فطر التربة **soil fungus**. يعمل انتقائياً وعلى نحو عكوس يمنعه انتساخ **transcription** مورِّثات الإنترلوكين–2 وغيره من اللمفوكينات **lymphokines**، ممّا يثبط إنتاج اللمفوكينات بوساطة اللمفاويات التائية (التـي تتواسط التمييز النوعي للجزيئات الغريبة). يفتقر السيكلوسبورين للوظيفة اللانوعية، ومثال ذلك، المُحَبَّبات **granulocytes**، المسؤولة عن بلعمة **phagocytosis** والمواد الغريبة واستقلابها. ولا يُخمِد تكوُّن الدم **haemopoiesis**

الحرائك الدوائية Pharmcokinetics. يمتص حوالي 40% من السيكلوسبورين من السبيل المعدي المعوي ويُستَقلَب

بشدّة في الكبد بوساطة نظام السيتوكروم P450 3A؛ ويبلغ عمر النصف حوالي 27 ساعة.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيكلوسبورين للوقاية والمعالجة، وفي رفض الزروعات العضوية (الكلية، والكبد، والقلب، والرئة) وفي زرع نقي العظم. يمكن إعطاؤها فموياً أو وريدياً في سياق الزَرع transplantation. ويستمر إعطاؤه على نحو غير مُحَدَّد ويجب رصده بحرص، يتضمن ذلك قياس التركيز البلازمي ووظيفة الكلية. يوقَف إعطاؤه عموماً بعد 6 شهور عند المرضى الذي خضعوا لزرع نقي العظم ما لم نجد مرضاً للثوي host تجاه تطوُّر الطُعم المزمن ongoing chronic graft-versus-host disease.

يمكن استخدام السيكلوسبورين أيضاً للمصابين بالصدفية psoriasis الوخيمة والمقاومة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُضَيِّق السيكلوسبورين الشُرَين الوارد قبل الكبيبية preglomerular فَيُنْقِص الرشح الكبيبـــي؛ قد ينشأ خَلَل كلوي حاد أو مزمن إذا تَعَدَّت ترفة trough التركيز البلازمي 250 ميلي غرام/لتر. غالباً ما تزول التبدّلات الكلوية هذه مع سحب الدواء. ينشأ فرط ضغط الدم عند حوالي 50% من المرضى، يشيع أكثر عندما يُعطى كورتيكوستيرويد بالمشاركة ولكن قد يعزى السبب جزئياً للفعل الكورتيكوستيرويدي المعدنـــي minera-locorticosteroi للسيكلوسبورين. يمكن ضبط ضغط الدم بمعالجة معيارية بمضاد لارتفاع ضغط الدم من دون الحاجة إلى إيقاف السيكلوسبورين. وتتضَمَّن الآثار الضائرة الأخرى تفاعلات معدية معوية، والسمية الكبدية، وفرط بوتاسيوم الدم، وفرط الأشعار hypertrichosis، والضخامة اللثوية gingival hypertrophy والاختلاجات convulsions. أما المتلازمة السريرة لِفرفريّة قلّة الصفيحات thrombocytopenic purpura الخثارية فنادراً ما تَعْقب المعالجة بالسيكلوسبورين.

التآثرات Interactions. لا بدَّ الانتباه الحذر للأدوية المعطاة بالمشاركة co-administered إذ قد تتآثر أدوية عديدة. يزداد التركيز البلازمي للسيكلوسبورين واختطار سميته بالأدوية التـــي تتضمَّن الكيتوكونازول ketoconazole، والإريثروميسين erthromycin، والكلوروكين chloroquine، والسيميتيدين cimetidine، ومانعات الحمل الفموية، والستيرويدات الإبتنائية anabolic ومناهضات قنوات الكالسيوم. يرفَع عصير الكريب فروت أيضاً التراكيز البلازمية للسيكلوسبورين؛ إذ إن الفلافونويدات flavonoids الموجودة في العصير تثبط السيتوكروم التـــي تستقلب السيكلوسبورين. أما الأدوية التـــي تنقص التركيز البلازمي للسيكلوسبورين ولها اختطار نقص التأثير، فتتضمَّن مضادات الصرع antiepileptics المُحَرِّضَة للإنزيم (ومثال ذلك، الفنيتوين phenytoin، والكاربامازيبين carbamazepine، والفينوباربيتال) والريفامبيسين. تُضيف الأدوية السامة للكلية على نحو متأصِّل inherently إلى اختطار الضرر الكلوي بالسيكلوسبورين، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية، والأمفوتيريسين، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (ديكلوفيناك). أما المدرات الموفرة للبوتاسيوم potassium-sparing diuretics فتضيف إلى اختطار فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia.

يُعَدّ التاكروليموس Tacrolimus عاملاً ماكروليدياً macrolide كابتاً للمناعة معزولاً من جرثومة. يعمل مثل السيكلوسبورين ويستخدم للحماية والعلاج لطعوم grafts الكبد والكلية عندما تفشَل كابتات المناعة التقليدية. وقد تُعَدّ مثل هذه المعالجة منقذةً للطُعم أو للحياة. قد يُسَبِّب التاكروليموس سمية كلوية، وعصبية، واضطراباً في استقلاب الغلوكوز، وفرطاً في بوتاسيوم الدم واعتلالاً ضخامياً لعضلة القلب hypertrophy cardiomyopathy.

الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية Antilymphocyte immunoglobin يستعمل في رفض الطُعْم العضوي organ graft rejection، وهي العملية التـــي تكتنف اللمفاويات؛ يُصنَع من خلال تحضير أمصال ضدّية antisera للمفاويات البشرية عند الحيوانات (الأحصنة أو الأرانب)؛ تشيع التفاعلات الأرجية. يُنقص أيضاً كثيراً من استجابة المريض تجاه العدوى. يستعمل أيضاً في معالجة فقر الدم اللاتنسجي aplastic anaemia الوخيم وكثيراً ما يُنتِج استجابةً جزئية

جيدة كعامل مفرَد أو بتوليفه مع السيكلوسبورين. وهو علاج الاختيار للمصابين بفقر الدم اللاتنسجي الوخيم لِمَنْ لا يوجد لهم متبرِّع بنقي العظم أو المسنين جداً أو غير الملائمين لزرع نقي العظم.

الميكوفينولات Mycophenolate يحضر انتقائياً تكاثُر اللمفاويات التائية Thiopental والبائية B ويعمل مثل الآزاثيوبرين azathioprine؛ ويجري تقييمه في الأنظمة العلاجية التوليفية لكابتات المناعة.

الاستعمالات USES

تتضمَّن الأمراض التـــي قد يُجدي معها تثبيط المناعة ما يلي: زرع النسيج tissue transplantation، ومرض الأمعاء الالتهابـــي inflammatory bowel disease، والتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب الكبد الفعّال المزمن chronic active hepatitis، والذئبة الحمامية المجموعة systemic lupus erythematosus، والتهاب الكبيبات الكلوية -glomerulo nephritis، والمتلازمة الكلوية nephritic syndrome، وبعض حالات فقر الدم الانحلالي وقلّة الصفيحات، والتهاب العنبية uveitis، والوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis، والتهاب الشرايين polyarteritis، والتهاب العضلات -poly myositis، والتصلُّب المجموعي systemic sclerosis، ومتلازمة بهجت Behcet's syndrome.

مخاطر الأدوية الكابتة للمناعة على الحياة
HAZARDA OF LIFE ON IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

تجعل الاستجابات المناعية المُختَلّة الشخص أكثر عُرضَةً للعداوى الجرثومية والفيروسية. عالِجْ جميع العداوى باكراً وبقوة (مستخدماً الأدوية المبيدة للجراثيم bactericidal ما أمْكَن)؛ استخدم الغلوبولين البشري الغاما human gamma globulin للحماية عند وجود تعرُّض للعداوى الفيروسية، ومثال ذلك، الحصبة measles، والحماق varicella. وعلى سبيل المثال، فإن المرضى غير المصابين بالحماق ويتناولون جرعات علاجية (على نقيض الإستعاضة replacement) من الكورتيكوستيرويد يتعرضون لخطر الحماق الوخيم؛ فينبغي أن يتناولوا الغلوبولين المناعي النطاقي – الحماقي – varicella zoster immunoglobin إذا خالطوا المرضى أثناء الشهور الثلاثة الماضية.

السرطنة Carcinogenicity تُعَدّ اختطاراً أيضاً، بعد 7 – 4 سنوات من المعالجة. والسرطانات الأميلُ للحدوث هي تلك التـــي يعتقد بأنها ذات منشأ فيروسي (الإبيضاض leukaemia، اللمفومة، الجلد skin). عندما تستعمل الأدوية السامة للخلايا فثمة خَطَر إضافي من التطفيرية mutagenicity التـــي قد تُحَرِّض السرطان.

تتضمَّن المخاطر أيضاً Hazards also include مخاطر المعالجة الطويلة الأمد بالكورتيكوستيرويد، وبالأدوية السامة للخلايا cytotoxics عموماً (خمود نقي العظم، العُقم infertility والإمساخ teratogenesis).

ولما كانت المخاطر مقبولةً للمصاب بمرض وخيم وخطير على الحياة، فهي تُقدّم سبباً أكبر يجب مراعاته عندما تُفتَرَضْ التدابير الكابتة للمناعة عند المرضى الشباب المصابين بالمرض الأقل خطورةً، ومثال ذلك، التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis.

التمنيع الفعّال أثناء المعالجة الكابتة للمناعة
ACTIVE IMMUNISATION DRUGS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

تخفّف الاستجابة تجاه المستضدات antigens غير الحية nonliving (الكُزاز tetanus، التيفوئيد typhoid، شلل الأطفال/ التهاب سنجابية النخاع poliomyelitis) وقد يكون من الحكمة إعطاء جرعة إضافية أو اثنتين. لا تُستعمل *اللقاحات الحية living vaccines* لأنها ممنوعة الاستعمال contraindicated عند المرضى المكبوتـــي المناعة بوساطة المعالجة الدوائية أو بوساطة المرض حقيقةً (الإيدز AIDS، الإبيضاض leukaemia، وداء كثرة الشبكيات reticulosis) إذ يوجد اختطار من عدوى مُعَمَّمَة وخطيرة.

تنبيه المناعة IMMUNOSTIMULATION

راجع المعالجة المناعية أعلاه.

myeloid luekaemia. New England Journal of Medicine 341: 1051–1062
Mullan F 1985 Seasons of survival: reflections of a (32-year-old) physician with cancer. New England Journal of Medicine 313: 270–273
Pui C-H, Evans W E 1998 Acute lymphoblastic leukaemia. New England Journal of Medicine 399: 605–615
Renehan A G, Booth C, Potten C S 2001 What is apoptosis, and why is it important? British Medical Journal 322: 1536–1538
Savage D G, Antman K H 2002 Imatinib mesylate — a new oral targeted therapy. New England Journal of Medicine 346: 683–693
Shapiro C L, Recht A 2001 Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. New England Journal of Medicine 344: 1997–2008
Stewart A K, Schuh A C 2000 White cells: impct of unerstanding the molecular basis of haematological malignant disorders on clinical practice. Lancet 355: 1447–1453
Tamm I, Dörken B, Hartman G 2001 Antisense therapy in oncology: new hope for an old idea? Lancet 358: 489–497

دليل القراءة الإضافية

GUID FURTHER READING

Bataille R, Harousseau J-L 1997 Multiple myeloma. New England Journal of Medicine 336: 1657–1664
Clemons M, Goss P 2001 Estrogen and the risk of breast cancer. New England Journal of Medicine 344: 276–285
Corrie P G 1999 Chemotherapy in practice. Medicine 27: 24-29
Crown J, O'Leary M 2000 The taxanes: an update. Lancet 355: 1176–1178
Emery J, Lucassen A, Murphy M 2001 Common hereditary cancers and implications for primary care. Lancet 358: 56–63
Greenwald P 2002 Cancer chemoprevention. British Medical Journal 324: 714–718
Heaney M L, Golde D W 1999 Myelodysplsia. New England Journal of Medicine 340: 1649–1660
Jänne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. New England Journal of Medicine 342: 1960–1968
Lowenberg B, Downing J R, Burnett A 1999 Acute

القســـم السابع

الجِهاز المَعِدِي المِعَوِي

GASTROINTESTINAL SYSTEM

31

المَريء، المَعدَة والإثْنا عَشَرِيّ

Oesophagus, stomach and duodenum

المُلَخَّص

يُعانـــي ما يقارب ثلث سكان المجتمعات الغربية من عُسْرة هَضم dyspepsia منتظمة، مع ذلك يعالج أكثر من نصفهم ذاتياً بمستحضرات مُضادات الحُموضَة المتاحة بدون وصفة طبية ولا يلتمسون النصيحة الطبية.

سوف يكون لدى 50% من هؤلاء مَرَضيّات قابلة للإثبات أكثرها شيوعاً الجَزْرُ المَعدِي المَريئيّ أو القَرْحَة الهَضْمِيَّة.

البقية، الذين لا توجد لديهم شذوذ، يشخصون على أنهم مصابين بعُسْرة هضم لا تقرحية.

تختلف الفيزيولوجيا المرضية والمعالجة في كل من هذه الحالات الثلاثة.

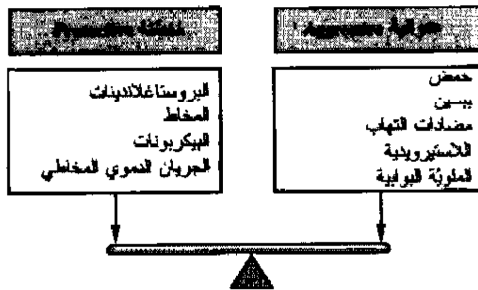
أدوية القُرْحَة المَعدية

- استِعْدال Neutralization الحَمْض المُفْرَز
- انقاص الإفْراز الحَمْضيّ
- تعزيز مقاومة المخاطية
- استئصال المَلْوِيَّة البَوَّابية Helicobacterpylori
- مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDS والمَعدَة
- الجزر Reflux المَعدِي المريئي والقيء
- مُضادات القيء والأدوية المؤيدة للحركة prokinetic
- معالجة الأشكال المختلفة من القيء.

القَرْحَة الهَضْمِيَّة Peptic ulcer

تحدث القَرْحَة الهَضْمِيَّة نتيجة فقدان التوازن بين التأثيرات الضارة بسبب الحَمْض المَعدِي والببسين، وآليات الدفاع، التـــي تحصن مخاطية المَعدَة والإثنا عشري من هاتين المادتين. (الشكل 1.31). لا تزال الآليات الدقيقة عسيرة الفهم. إن استعمال الأدوية المُضادة للالتهاب اللاستيرويدية هي السبب الرئيسي للقَرْحَة الهَضْمِيَّة لاسيما عند المسنين.

لقد تمركزت معالجة القَرْحَة الهَضْمِيَّة شعبياً حول تدابير استِعْدال الحَمْض المَعدي، تثبيط الإفْراز، أو تعزيز الدفاع. أحدث التعرف حديثاً على الدور المركزي للمَلْوِيَّة البَوَّابية *Helicobacter pylori* ثورة علاجية. يُعَد التدخين عاملاً بيئياً رئيسياً ويجب أن ينصح المرضى بالتوقف عنه.



الشكل 1.31: العوامل المكتنفة في المحافظة على التوازن الحَمْضيّ.

الإفْراز الحَمْضيّ من المَعدَة
ACID SECRETION BY THE STOMACH

يفرز الحَمْض المَعدِي من الخَلاَيا الجِدارِيَّة parietal cells في مخاطية المَعدَة. إنّ الأغشية القاعدية الجانبية لهذه الخَلاَيا تحتوي مُستَقبِلاَت لثلاثة منبهات رئيسية للإفْراز الحَمْضيّ تدعى *الغاسترين* gastrin (من الخَلاَيا الغارية antral G)، *الهيستامين* (من الخَلاَيا المعوية المشابهة الأليفة الكروم) *والأستيتيل كولين* (من المبهم الصادر). تعمل جميعها على تنبيه مِضَخَّة pump الحَمْض المَعدِي (البروتون proton)، السبيل النهائي المشترك

لإفراز الحَمْض. عندما تتنبه مضَخَّة هيدروجين بوتاسيوم أتباز (H^+/K^+ ATPase) فإنها تنتقل من حويصلات الهيولى إلى القنيات الإفرازية للخلية الجداريَّة وتستعمل الطاقة، المشتقة من حلمهة ثُلاثي فُسْفات الأَدينُوزين ATP، فتنقل أيونات الهيدروجين H^+ إلى خارج الخَلايا الجِداريَّة بتبادلها مع أيون البوتاسيوم K^+. تشترك أيونات الهيدروجين مع أيونات الكلوريد لتهيء حَمْض الهيدروكلوريد HCl، الذي يفرز في لمعة المَعِدَة.

ينتج المصابون بقَرْحَة الإثنا عشري مقداراً مُضاعفاً من حَمْض الهيدروكلوريد HCl نسبةً إلى الأشخاص الطبيعيين، ولكن ثمة تراكب overlap، حيث يمتلك حوالي نصف المصابين بقَرْحَة الإثنا عشري نتاجاً حَمْضياً ضمن المجال الطبيعي. ينتج المصابون بالقَرْحَة المَعِدية مقادير طبيعية أو ناقصة من الحَمْض.

تثبيط الحَمْض المَعدي واستِعْداله
INHIBITION AND NEUTRALISATION OF GASTRIC ACID

يعتمد التئام القرحات المَعِدية والإثنا عشرية بالأدوية المُضادة للإفراز المُضادة ومُضادات الحُموضَة على ما يلي:

- درجة كبت الحَمْض المَعِدي
- مدة المعالجة.

تلتئم معظم القرحات الهَضْمِيَّة خلال 4 أسابيع باستعمال مثبطات مضَخَّة البروتون وهي أكثر الأدوية الفعولة potent المُضادة للإفراز، بينما تتطلب مُناهضات antagonists مُستَقْبِلَة H_2 الهيستامينــة الأقل قوة مدة أطول بمرتين للوصول إلى معدل الالتئام نفسه. تعدل مُضادات الحُموضَة من الباهاء pH داخل المَعِدَة فقط على نحو عابر، ومع ذلك ستقوم جرعات صغيرة نسبياً يومياً (حوالي 120 ميلي مول) بعملية التئام القرحات إذا أخذت لمدة طويلة كافية إذ تلتئم 85% من القرحات الهَضْمِيَّة بعد ثلاثة أشهر، بغض النظر عن المعالجة، ولكن العوامل الأقوى تقوم بتفريج أسرع للأعراض. إضافة لذلك، بينت العديد من الدراسات كذلك معدل مرتفع من استجابة للغفل placebo في التئام القَرْحَة.

مُضادات الحُموضَة Antacids

هي مواد أساسية basic تنقص حموضة المَعِدَة باستِعْدال حَمْض الهيدروكلوريد HCl. يُعَد الهيدروكسيد الأساس الشائع ولكن يستعمل أيضاً ثلاثي السيليكات trisilicate، كربونات وبيكربونات. تعتمد النجاعة العلاجية والتأثيرات الضائرة أيضاً على الأيون المعدنــي metallic ion الذي يشترك مع الأساس، وعادة ما يكون ذلك الألومنيوم، المغنيزيوم أو الصوديوم. لقد أهمل استعمال الكالسيوم والبِزْموت تماماً من أجل هذه الغاية بسبب السمية المجموعية. قد تسبب المستحضرات التــي تحتوي على الكالسيوم فرط إفْراز حَمْضي ارتدادي rebound، وتسبب بالاستعمال المديد فرط الكالسيوم الدم والقلاء. يتشارك ذلك على نحو نادر مع الفشل الكلوي (متلازمة اللبن والقلوي the milk- alkali syndrome). وقد تمتص بعض مستحضرات البِزْموت التــي تسبب اعتلالاً دماغياً واعتلالاً مفصلياً، أما خُلابة البِزْموت bismuth chelate فلا تسبب هذه المشكلة (راجع أدناه).

تُحصِّن مُضادات الحُموضَة الغشاء المَعدي ضد الحَمْض (بالاستِعْدال) والبيسين (الذي يكون عاطلاً في باهاء 5، والذي يتعطل أيضاً بالألولمنيوم والمغنيزيوم). يكون ارتفاع الباهاء pH المستمر بالإعطاء المتقطع محدوداً بسبب تفريغ المَعِدَة. إذا كانت محتويات المَعِدَة سائلة فسيغادر نصفها بعد حوالي 30 دقيقة، مهما كان حجمها.

تستعمل مُضادات الحُموضَة عموماً لتفريج أعراض عُسْرة الهَضْم وتؤخذ على نحو متقطع عند حدوث الأعراض. تُحد التأثيرات الجانبية وغير الملائمة من استعمالها كعوامل التئام للقَرْحَة.

مُضادات الحُموضَة الفردية
INDIVIDUAL ANTACIDS

أكسيد وهيدروكسيد المغنيزيوم Magnesium oxide and hydroxide يتفاعل بسرعة مع حَمْض الهيدروكلوريد HCl، ولكنه يسبب إسهالاً، كما هي حال جميع أملاح المغنيزيوم (التــي تستعمل أيضاً كمُسهلات). تعدُ كربونات

المغنيزيوم أقل فعالية.

ثلاثي سيليكات المَغْنيزيُوم Magnesium trisilicate يتفاعل ببطء ليشكل كلوريد المَغْنيزيُوم، الذي يتفاعل مع الإِفْرازات المعوية ليشكل الكربونات: يتحرر الكلوريد ويعاد امتصاصه. لذا لا يتبدل التوازن الحَمْضيّ القاعدي المجموعي بدرجة يعتدُّ بها.

هيدروكسيد الألومينيوم Aluminium hydroxide يتفاعل مع حَمْض الهيدروكلوريد HCl ليشكل كلوريد الألومينيوم، يتفاعل هذا بدوره مع الإِفْرازات المعوية لينتج أملاحاً لاذوَّابة، لا سيما الفُسْفات. يتحرر الكلوريد ويعاد امتصاصه ولذا لا يتبدل التوازن الحَمْضيّ القاعدي المجموعي. تنــزع للتسبب بالإمساك. قد تمتص كمية كافية من الألومينيوم من الأمعاء مما يثير اختطار اعتلال الدماغ عند المصابين بالفشل الكلوي المزمن. قد ينجم نقص فُسْفات الدم ونقص فُسْفاتِ البول من اختلال الامتصاص الناجم عن ربط الفُسْفاتِ.

بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate تتفاعل مع الحَمْض وتفرِّج الألم خلال دقائق. تمتص بيكربونات الصوديوم وتسبب قلاءً حيث أن استعمالها القصير الأمد لا يسبب أعراضاً. قد تحرر بيكربونات الصوديوم ثنائي أكسيد الكربون CO_2 بدرجة كافية في المَعِدَة مما يسبب الانــزعاج والتجشؤ belching، الذي قد يؤثر في المعالجة السلوكية أو لا يؤثر بها بحسب الظروف. قد يكون فرط مدخول الصوديوم غير مرغوب به عند المصابين بمرض قلبــي أو كلوي (راجع أدناه).

الحَمْض الآلجينــي Alginic acid قد يشترك مع مُضادات الحُموضَة فيشجع على التصاق المزيج مع المخاطية كما في التهاب المريء الجزري.

ثُنائِيُّ الميثيكون Dimeticone قد يُضمن في مزيج مضاد الحُموضَة كعامل مضاد للرغوة منقصاً بذلك تطبل البطن. هو سيليكون بلمري يخفض التوتر السطحي ويسمح لفقاعات الزَبَد froth الصغيرة بالالتحام داخل الفقاعات الكبيرة بحيث تستطيع بسهولة أكبر أن تصعد من المَعِدَة أو تنــزل من القولون. يُساعد متسلقي الجبال المصابين بالتمدد distended بالتشحوّ المفيد في المرتفعات.

التأثيرات الضائرة لمزيج مُضادات الحُموضَة
Adverse effects of antacid mixtures

وصفت التأثيرات الضائرة لمُضادات الحُموضَة على انفراد ولكن النقاط العامة التالية ذات علاقة كذلك.

يحتوي مزيج مضاد الحُموضَة على *الصوديوم*، الذي لا يسهل ظهوره من اسم المستحضر. لذا فقد تكون خطرة عند المصابين بأمراض القلب والكلية. فمثلاً تحتوي جرعة 10 ميلي لتر من مزيج كربونات المغنيزيوم أو ثلاثي سيليكات المغنيزيوم حوالي 6 ميلي مول من الصوديوم (يقارب المدخول اليومي الغذائي الطبيعي 120 ميلي مول من الصوديوم).

قد تتداخل مُضادات الحُموضَة التــي تحتوي *الألومينيوم والمغنيزيوم* مع امتصاص الأدوية الأخرى بالارتباط بها أو بتبديل باهاء المَعِدَي المعوي أو بتبديل زمن العبور. لقد نسب لهذا النمط من التآثر نقص التوافر البيولوجي للحديد، الديجوكسين، الوارفارين وبعض مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يُنصح بعدم الإعطاء المشترك لمُضادات الحُموضَة مع هذه الأدوية التــي يُرغب بتأثيرها المجموعي من طريق الفم.

اختيار مُضادات الحُموضَة واستعمالها
Choice and use of antacids

لا يوجد مضاد حموضة ملائم لجميع الحالات وغالباً ما يستعمل المزيج. قد تمتلك بيكربونات الصوديوم التأثير الأسرع، بإضافة هيدروكسيد المغنيزيوم أو الكربونات. يضاف أحياناً ثلاثي سيليكات المغنيزيوم أو هيدروكسيد الألومينيوم، ولكنها غالباً ما تستعمل منفردة، مع ذلك فهي بطيئة الفعل نسبياً.

عادة ما يمكن تصحيح اضطراب الأمعاء بتبديل نِسَب أملاح المغنيزيوم، التــي تسبب الإسهال وأملاح الألومينيوم التــي تحدث الإمساك.

تُعدّ الأقراص أفضل للمريض في العمل ولكن فعاليتها بطيئة ما لم تمضغ؛ قد يكون السائل أكثر قبولاً من أجل

الاستعمال المتكرر. سوف يجد المرضى طِرز الاستعمال الأمثل الخاص بهم.

مُناهضات مُستَقْبِلَة H_2

H_2 receptor antagonists

ترتبط هذه الأدوية انتقائياً وتنافسياً مع مُستَقْبِلَة H_2 الهيستامينية في الغشاء الجانبي القاعدي للخلية الجداريَّة. تقوم هذه المُناهضات بالإضافة لتثبيطها إطلاق الحَمْض المَعدي من الهيستامين بتثبيط الإفراز الحَمْضيّ بتواسط الأسيتيل كولين acetylcholine والغاسترين. يمكن التغلب على هذا التأثير المثبط، لاسيما عندما تكون مستويات الغاسترين عالية، كما يحدث بعد الأكل. إضافة لذلك فقد يتطور التحمل tolerance، كنتيجة محتملة للتنظيم النازل down-regulation للمُستَقْبِلاَت. يرتبط التئام القَرْحَة الهَضْميَّة بمُناهضات مُستَقْبِلَة H2 بدرجة أفضل مع الكبت الليلي للإفراز الحَمْضيّ وغالباً ما تعطى هذه الأدوية كجرعة مسائية مفردة. أما المقرر المعتاد لالتئام القَرْحَة فهو 8 أسابيع.

السيميتيدين Cimetidine

لقد كان السيميتيدين المُناهِض الأول لمُستَقْبِلَة H_2 الذي استعمل في الممارسة السريرية. يمتص بسرعة من السبيل المَعِدي المعوي ونصف عمره البلازمي حوالي ساعتين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects والتأثرات تُعد قليلة بالاستعمال القصير الأمد. وتتضمن الشكاوى الصغيرة الصداع الدوخة، الإمساك، الإسهال، الإرهاق والألم العضلي. قد يحدث بطء قلبي وعيوب في التوصيل القلبي. إن السيميتيدين مضاد أندروجيني ضعيف، وقد يسبب تثدي عند الرجل وخلل الوظيفة الجنسية عند الذكور. قد يسبب عند المسنين بصفة خاصة، اضطراباً في الجهاز العصبي المركزي يتضمن النوام، التخليط، الهَلاَوِس. يثبط السيميتيدين السيتوكروم P450 ولاسيما CYP 1A2 CYP 3A4، ثمة احتمال لازدياد أي أثر للأدوية ذات المنسب العلاجي المنخفض التي تتعطل بهذه النظائر الإنزيمية، مثل الوارفارين، الفنيتوين، الليدوكاين، البروبرانولول، الفلوروريوراسيل والثيوفيلين.

رانيتيدين، فاموتيدين، نيزاتيدين Ranitidine, famotidine, nizatidine

إنَ طَرْزُ الفعل والاستعمالات والنجاعة العلاجية لهذه المُناهضات لمُستَقْبِلَة H_2 الهيستامينية هي نفسها التي يمتلكها السيميتيدين. تكون الاختلافات الرئيسية عن السيميتيدين في الجرعة وشاكلة profile التأثيرات غير المرغوبة. يُستقلب 50% من الرانيتيدين (عمره النصفي ساعتين)، 25% من الفاموتيدين (عمره النصفي 3 ساعات)، 10% من النيزاتيدين (عمره النصفي 1 ساعة)، يفرغ الباقي في كل حالة دون تبدل من الكلية.

إنّ هذه الأدوية جيدة التحمل ولكنها قد تحدث صداعاً، دوخةً، تخليطاً عكوساً، إمساكاً وإسهالاً. بالإضافة لذلك، قدمت تقارير عن حدوث الشرى، التعرق والنيمومة somnolence بالنيزاتيدين. لا تثبط هذه الأدوية الإنزيمات الكبدية الصُغْرورية microsomol ولا تحصر مُستَقْبِلاَت الأندروجين.

تتاح بعض مستحضرات مُناهضات مُستَقْبِلَة H_2 بدون وصفة في المملكة المتحدة، لكنها قوتها أقل من تلك المتوفرة بالوصفة. إن الخطر المحتمل للتداوي الذاتي عند المصابين بمرضيات خطيرة مثل سرطانة المَعِدَة يسمح لمرضهم بالترقي (progress). لذا يُدرِّب الصيادلة لينصحوا المرضى أن يَستَشيروا طبيبهم إذا كان لديهم أعراض ناكسة أو أي تظاهرات مقلقة مثل فقدان الوزن.

مثبطات مضَخَّة البروتون

Proton pump inhibitors (PPIs)

يُعَطِّل هذا الصنف من الأدوية K^+/H^+ ATPase (مضَخَّة البروتون) في الخَلاَيا الجداريَّة، التي تكون السبيل النهائي الشائع لإنتاج الحَمْض. كان الأوميبرازول المستحضر الأول الذي استعمل في الممارسة السريرية وأدخل بعد ذلك *الإيزوميبرال، اللانزوبرازول، البانتوبرازول والرابيبرازول*. تتشابه كلها في النجاعة وطرز الفعل.

أوميبرازول Omeprazale

هو طليعة دواء شائعة من مثبطات مِضَخَّة البروتون. يدخل الخلية الجداريَّة من الدم بالانتشار اللاأيونـي nonionic لكن يصبح متأيناً في الوسط الحَمْضيّ حول القنيات الإفرازية، حيث تُحبس وتتركز. كثيراً ما ترتبط في هذا الشكل الأنواع التفاعلية الكيميائية مع مجموعات السلفهيدريل sulphydryl groups على الصوديوم والبوتاسيوم أتباز Na^+/K^+ ATPase. يسبب هذا التعطيل الإنـزيمي اللاعكوس تثبيطاً عميقاً للإفراز الحَمْضيّ: تنقص جرعة 20 ميلي غرام مفردة 90% من إنتاج الحَمْض المَعِدي لأكثر من 24 ساعة. يتدرك degraded الأوميبرازول في باهاء منخفضة ويجب أن يعطى على شكل حُبَيبات مغطاة معوية enteric coated granules. يزداد التوافر المجموعي مع الجرعة ومع الزمن أيضاً نتيجة نقص تعطيل طليعة الدواء عندما تنقص حموضة المَعِدَة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، الصداع، الإسهال، الإمساك والطفح ولكنها غير شائعة. يثبط الأوميبرازول عائلة 2C من جملة الستيوكروم P450، فتنقص من استقلاب الوارفارين، الديازيبام، الكربامازيبين والفنيتوين، ويعزز فعل هذه الأدوية (لكن التثبيط أقل مما هو بالسيميتيدين).

يعتقد أن استعمالها المديد كأدوية قوية مضادة للإفراز قد يزيد اختطار التَكَوُّنُ الوَرَمي المعدي. وقد اقترحت آليات مختلفة. إذ عندما يكبت الإفْراز الحَمْضيّ، يطلق الغاسترين كاستجابة استتبابية homeostatic طبيعية. وينبه الغاسترين نمو الظهارة المَعِدية، التـي تتضمّن الخَلايا المَعَويَّة أليفَةُ الكروم enterochromaffin cells التـي يمكن أن تتحول إلى أورام سَرَطاوِيّة carcinoid tumours؛ تطور بعض الجرذان هذه الأورام بعد التعرض المطول للجرعات العالية من الأوميبرازول. كذلك فإن نَقْصُ الهيدروكلوريَّة hypochlorhydria المطول يساند على استعمار المَعِدَة بالجراثيم، التـي تمتلك احتمال تحول النترات المبتلعة إلى نتروزامين مُسرطنة carcinogenic nitrosamine. لم تقدم دراسات الترصد surveillance studies حتـى الآن بينة على أن هذا الخطر حقيقي، وهو بالتأكيد غير ممكن، بالاستعمال القصير الأمد، مثلاً حتـى 8 أسابيع.

ثمّة أمورٌ نظرية أخرى ذات علاقة بإنقاص امتصاص الفيتامين B_{12} وازدياد الاستعداد للعَداوى المَعدية المعوية نتيجة لنَقْصُ الهيدروكلوريَّة المديدة. لا يوجد مع ذلك بينة حقيقية بأنها مشكلة سريرية.

تستعمل مثبطات مِضَخَّة البروتون على نحو واسع وإن التأثيرات الضائرة المحتملة الناجمة عن التعرض المديد جداً، مثل الأعراض المقاومة من الجَزْر المَعدي المَريئي، لم تعرف على الرغم من ذلك.

استعملت سابقاً *الأدوية المُضادة للمُسكارين*، مثل البيرينـزبين pirenzepine، لكبت الإفْراز الحَمْضيّ، ولقد تركت الآن.

تعزيز مقاومة المخاطية

Enhancing mucosal resistance

يمكن أن تزيد الأدوية مقاومة المخاطية بوساطة:

- تَحصِين قاعدة القَرْحَة الهَضْميَّة (خُلابة البِزْموت، السكرالفات).
- تَحْصِين الخلية (ميزوبروستول).

خُلابة البزموت Bismuth chelate

كان يُعتقد أصلاً بأن تحت سِيتْرات البِزْموت bismuth subcitrate، ثلاثي البوتاسيوم ثنائي سِيتْرات البِزْموت، (De-Nol) تعمل على نحو رئيسي كخَالب مع بروتين في قاعدة القَرْحَة لتكون غلالة coating تحمي القَرْحَة من التأثيرات الضائرة للحَمْض، البيسين والصفراء. لذا وجد بأن خُلابة البِزْموت لها فعل ذو قيمة إضافية يتحلى بالنشاط المضاد *للمَلْويَّة البَوَّابية Helicobacter pylori*، ولاسيما عند توليفها مع مضاد المكروبات (راجع أدناه).

تستعمل خُلابة البِزْموت من أجل القَرْحَة المَعدية والقَرْحَة الإثنا عشرية الحميدة وتمتلك نجاعة علاجية تكافئ تقريباً مُناهِضات مُسْتَقْبِلَة H_2 الهيستامينية. تبقى القرحات ملتئمة بخُلابة البِزْموت لفترة أطول مما هي بمُناهِضات مُسْتَقْبِلَة H_2

الهيستامينية، وربما يتعلق هذا بقدرتها وليس لعلاقة الأخير باستئصال *المَلْوِيَّة البَوَّابية Helicobacter pylori*.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تسبب خُلابة البِزْموت، لا سيما التركيبة السائلة منها تَسَوُّد اللسان darkens of the tongue، الأسنان والبراز؛ وتقل فرصة هذا التأثير بالأقراص، التـــي تكون أكثر قبولاً بسبب ذلك. ثمّة امتصاص مجموعي قليل للبزْموت من المستحضر الخالب، لكن يفرغ البِزْموت من الكلية لذا يجب الحذر باجتناب إعطائه عند المصابين باختلال وظيفة الكلية. يستمر الإطراح البولي لعدة أشهر بعد إيقاف استعماله.

السكرالفات Sucralfate

هو معقد ملحي من سلفات السكروز وهيدروكسيد الألومينيوم. يطلق جُزْء الألومينيوم aluminium moiety في البيئة الحَمْضِيّة للمعدة، بحيث يتطور إلى مركب ذو شحنة سلبية قوية ويرتبط مع جزئيات البروتين المشحونة إيجابياً التـــي تَرْشح transude من المخاطية المتضررة. فتكون النتيجة عجينة لزجة تلتصق انتقائياً وتُحصن قاعدة القَرْحَة. يرتبط أيضاً مع البيبسين والأحماض الصفراوية ويعطلهما. يمتلك السكرالفات قدرة مُستعدلة للحَمْض مهملة، مما يشرح سبب عدم فعاليته في الداء الجَزْري المَعِدي المَريئي (راجع أدناه). تساوي نجاعته العلاجية في التئام القرحات المَعِدية والإثنا عشرية نجاعة مُناهضات مُسْتَقْبِلَة H_2 الهيستامينية تقريباً.

التأثيرات الضائرة Adverse effects قد يسبب السكرالفات إمساكاً وما عدا ذلك فهو جيد التحمل. قد يرتفع تركيز الألومينيوم في البلازما ولكن يبدو أنّ هذه المشكلة فقط بالاستعمال المديد عند المصابين باليوريميا uraemic، لاسيما هؤلاء الذين يخضعون للديال dialysis. لمّا كان الدواء فعّالاً فقط في الحالات الحَمْضِيّة، فيجب عدم أخذ مضاد الحُموضَة لمدة 30 دقيقة قبل جرعة السكرالفات أو بعدها. قد تتداخل السكرالفات على مستوى الامتصاص عند إعطائها المشترك مع السيبروفلوكساسين، الثيوفيلين، الديجوكسين، الفنيتوين phenytoin والأميتريبتيلين amitriptyline، من خلال تَرابُطِه الناجم عن شحنته السلبية القوية.

ميزوبروستول Misoprostol

تسهم البروستاغلاينات الداخلية المنشأ على نحو هام بكَمال integrity مخاطية المَعِدَة والأمعاء من خلال عدد من الآليات ذات العلاقة (راجع الفصل 15). إن الميزوبروستول هو مضاهئ تخليقي للبروستاغلاندين E_1 الذي يُحَصِّن ضد تشكُّل القرحات المَعِدية والإثنا عشرية عند المرضى الذين يأخذون مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، بهذه الآليات "المُحَصِّنَة للخلية" cytoprotective mechanisms المفترضة (راجع أدناه). يُلئم هذا الدواء القرحات المَعِدية والإثنا عشرية غير المرتبطة مع مُضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، لكن يبدو أن الآلية هنا ذات علاقة بالخصائص المُضادة للإفْراز بدلاً من الفعل المُحصن للخلية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يُعد حدوث الإسهال والألم البطنـــي العابر المرتبط بالجرعة شائعاً. قد تعانـــي النساء من اضطرابات نسائية مثل التبقيع المهبلي وعُسْرَة الطمث؛ يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل أو عند النساء اللواتـــي يخططن ليصبحن حوامل، فقد تكون نواتج الحمل مجهضة. تلجأ النساء في الواقع لاستعمال الميزوبروستول (اللامحدود) كمجهض في أجزاء من العالم الذي تكون فيه خدمة احتياطات منع الحمل صعبة[1].

استخدمت سابقاً *مشتقات العرقسوس Liquorice derivatives* (كربينُوكسُولُون carbenoxolone) وخلاصة العرقسوس، من أجل القَرْحَة الهَضْمِيَّة وقد تركت الآن.

استئصال المَلْوِيَّة البَوَّابية

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

يشاهد استعمار المَعِدَة *بالمَلْوِيَّة البَوَّابية* عملياً عند جميع المصابين بالقَرْحَة الإثنا عشرية وحوالي 70 – 80% من المصابين بالقَرْحَة المَعِدية[2]؛ لا يشاهد هذا الترابط الوثيق في القرحات

---

[1] Gonzales C H et al 1998 Lancet 351: 1624-1627.

[2] First reported by B Marshall and R Warren (Lancet 1983 I: 1273 and 1273-1274). رحبت الجمعية مبدئياً مع الانتشار الواسع لعدم التصديق والعداء. ذكر وارين Warren في تقريره: "كنت أعمل في الباثولوجيا من يوم لآخر. كنت أحب البحث عن الأشياء الطريفة، رأيت شيئاً طريفاً، بدأت أتساءل". لقد رأى في خزعة المعدة "العديد من الجراثيم

المصحوبة بمضاعفات المعالجة بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية. في المرضى المصابين بالقَرْحَة الإثنا عشرية ثمة ترابط مع التهاب المَعِدَة الغاري antral بينما يكون التهاب المَعِدَة في القَرْحَة أكثر انتشاراً في كافة أنحاء المَعِدَة. لم يعرف كيف تؤهب المَلْوِيَّة البَوَّابية للتقرح الهَضْمي، لكن ترتبط العدوى المزمنة بهذا الكائن الحي الذي يتوطد ضمن الطبقة المخاطية وتحتها، مع فرط غاسترين الدم hypergastrinemia وفرط الحُموضَة. قد ينجم فرط غاسترين الدم من نقص إنتاج السوماتوستاتين الغاري، الذي يثبط تشكّل الغاسترين. أن تشكّل الأمونيا بوساطة يورياز المَلْوِيَّة البَوَّابية قد يلعب أيضاً دوراً في ذلك. يوجد في التهاب المَعِدَة الشامل تناقص في كتلة الخلية الجدارِيَّة ونقص في إفراز الحَمْض. يصاب جميع المرضى الذين لديهم استعمار بالمَلْوِيَّة البَوَّابية بالتهاب المَعِدَة، بينما يصاب فقط 25% منهم بالقرحات والآفات الأخرى وقد تكون عوامل المضيف هامة.

تتضمن التأثيرات المُحتملة الأخرى للعدوى المديدة بالمَلْوِيَّة البَوَّابية السرطانة المَعِدية واللمفومة، لاسيّما في النمط MALT (النسيج اللِمْفَانِيّ المُتَرابِطَ بالمُخاطِيَّة Mucosa Associated Lymphoid Tisue). قد يؤدي استئصال الكائن الحي organism هذا لبُرء resolution الورم الأخير.

يمكن كشف *المَلْوِيَّة البَوَّابية* هيستولوجياً من الخزْعات البَوَّابية التـــي يُحصل عليها إما بتنظير المَعِدَة، أو بأسلوب كيميائي حيوي. يُحضن نَمُوْذَج خزْعة التَّنْظِيرِ الدَّاخِلِيّ endoscopic biopsy specimen في اختبار CLO في مُسْتَنْبَت يحتوي على اليوريا وعلى مُشْعِر يبدل اللون إذا أُنتجت الأمونيا. إن مثبطات مِضَخَّة البروتون ومركبات البِزْموت تكبت المَلْوِيَّة البَوَّابية ولكن لا تستأصلها، وقد تكون النتائج إيجابيةً كاذبةً إذا نفذت أي من هذه الاختبارات خلال شهر من أخذ هذه الأدوية.

بتماس قريب من سطح الظهارة... يبدو أنها تنمو على نحو نشيط وليس تلوث". وهنا بدأت قصة الملوية البوابية (Lancet 2001 345: 694) helicobacter.

معالجة عدوى المَلْوِيَّة البَوَّابية

TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

ينتج عن الاستئصال الناجح للمَلْوِيَّة البَوَّابية هدأة مديدة long-term remission للقَرْحَة بسبب انخفاض معدلات عودة العدوى، ولاسيّما في الباحات التَّوَطُّنية endemicity المنخفضة. يتحسس الكائن الحي للمترونيدازول metronid-azole، الأموكسيلين amoxicillin، الكلارتيروميسين clarithromycin، التتراسيكلين tetracycline وأملاح البِزْموت bismuth salts، لكن يصعب استئصالها بسبب توضعها تحت الطبقة المخاطية. لقد اقتُرح العديد من التدابير لكن نجاعتها لم تكن تزيد عن 80 – 90% (راجع الجدول 1.11). إن المعالجة بدواء أو دوائين غير فعالة إنما تتضمن التدابير العلاجية الحالية ثلاثة أدوية أو أربعة. قد تزداد نجاعة مُضادّات المكروبات antimicrobials كثيراً من خلال تَحْصِين المخاطية بمثبط مِضَخَّة البروتون، الرانيتيدين أو سيترات البِزْموت (في الحالة الأخيرة، بالإضافة لفعله المُضادُّ للمكروبات). يُعد من الأهمية أن تكون المعالجة قصيرة، بسيطة وسائغة حيث قد تشجع على المطاوعة، لأن فشل إتمام المساق العلاجي يشجع على مقاومة مُضاد المكروبات. إن التَدابير التـــي تحتوي مركبات البِزْموت كحاصنة protectant وحيدة للمخاطية أقل شعبية بسبب اكتناف إعطاء الجرعة أربع مرات يومياً وتكون غير سائغة لبعض المرضى. تتضمن التدابير العلاجية الفعّالة ما يلي:

- مثبط مِضَخَّة البروتون أو سيترات رانيتيدين البِزْموت[3] (مثل رانيتيدين بِزْموتريكس) مرتين باليوم + كلارثيروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم + أموكسيسيلين 1000 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.
- مثبط مِضَخَّة البروتون أو سيترات الرانيتيدين بِزْموت مرتين يومياً + كلارثيروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم + مترونيدازول 400 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

تُعد المقاومة للمترونيدازول مشكلة خاصة، يصل انتشارها إلى حوالي 80% في بعض البلدان، ولا سيّما في البلدان

---

[3] مركب من الرانيتدين مع البزموت والسيترات يطلق الرانتيدين والبزموت.

الأفريقية جنوب الصحراء sub-Saharan Africa. قد يعكس ذلك الاستعمال الزائد extensive use لمُضاد المكروبات من أجل العداوى الحوضية والعداوى الأخرى، والتي تكون أكثر شيوعاً عند النساء. إن المقاومة للكلاريثروميين أقل شيوعاً ولكن قد تصل حتى 10 – 15% في بعض المجتمعات.

ليس من الضروري عادة تحقيق استئصال ناجح ما لم تستمر الأعراض عند المريض. يكون اختبار نَفَس اليوريا[4] urea breath test مفيداً كطريقة غير باضعة في مثل هذه الظروف.

إن التدابير المُضادة للمكروبات المستعملة في استئصال المَلْوِيَّة البَوَّابية لا تخلو من اختطار حدوث حالات من التهاب القولون (الغشائي الكاذب) المترابط مع المضاد الحيوي.

ملاحظة تحذيرية A cautionary Note. تُكتسب العدوى *بالمَلْوِيَّة البَوَّابية* في الطفولة المبكرة، من المحتمل من خلال الطريق الفموي – البرازي. إن الحكمة الشائعة التي تقول أن "*المَلْوِيَّة البَوَّابية* الجيدة هي المَلْوِيَّة البَوَّابية الميتة" قد لطَّفت باحتمالية أن ينجز الكائن الحي (أوعلى الأقل نميطات معينة منه) وظيفة مفيدة. يستند هذا المنظر على البينة بأن أعراض الجزر المَعِدي المريئي قد تسوء أحياناً، وبأن الاستجابة قد تتناقص تجاه مثبطات مضَخَّة البروتون، بعد استئصال *المَلْوِيَّة البَوَّابية*. يتزايد القلق كثيراً مع ازدياد وقوع السرطانة في الموصل junction المَعدي المريئي الذي يرتبط وبائياً مع تناقص انتشار العدوى *بالمَلْوِيَّة البَوَّابية*.

الخلاصة In summary، تُعد المعالجة الاستئصالية *للمَلْوِيَّة البَوَّابية*:

- *مُستَطَبَّة* في القَرْحَة المَعدية والإثنا عشرية غير المُترابطَة مع استعمال مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID، واللمفومة المَعدية (ولا سيما لمفومة MALT)،
- غير *مُستَطَبة في* التهاب المَريء الجَزْري، و
- ذات *قيمة ملتبسة* في عُسْرة الهَضْم اللاتَقَرُّحية nonulcer dyspepsia بعد اكتشافها العارض، ومن أجل إتقاء سرطان المَعدَة.

---

[4] يقيس اختبار نَفَسَ اليوريا ثنائي أكسيد الكربون CO_2 الموسوم شعاعياً في هواء الزفير بعد ابتلاع اليوريا الموسومة، باستثمار حقيقة أن الكائنات الحية تنتج اليورياز Urease وتستطيع تحويل اليوريا إلى الأمونيا.

مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والمَعدَة
NSAIDs and the Stomach

تكتب سنوياً حوالي 500 مليون وصفة من مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية في المملكة المتحدة، ويصاب حوالي 10 – 15% من المرضى بعُسْرة الهَضْم عندما يتناولون هذه الأدوية. تتطور التآكلات erosions المعدية عند 80%، لكنها تكون محدودة ذاتياً. تحدث القرحات المعدية والإثنا عشرية عند حوالي 1 – 5%. يزداد الوقوع على نحو حاد مع العمر عند الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً، ويتضاعف اختطار القرحات ومضاعفاتها عند المرضى فوق عمر 75 عاماً وعند المصابين بفشل قلبي أو لديهم تاريخ تقرح هضمي أو نزف. قد يكون الإيبوبروفين ibuprofen أقل احتمالاً في إحداث هذه المشاكل من باقي مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية.

آلية سمية المخاطية المَعدية
MECHANISM OF GASTRIC MUCOSAL TOXICITY

يمارس الأسبرين ومُضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى تأثيراً مضاداً للالتهاب من خلال تثبيط إنزيم السيكلوأكسيجيناز (COX) (راجع الفصل 15). يتجلى هذا الإنزيم بشكلين متماثلين. يُكْتَنَف COX-1 في تشكّل البروستاغلاندينات، التي تُحصن مخاطية المَعدَة، بينما COX-2 يُحرَّض استجابة للمنبهات الالتهابية ويُكْتَنَف في تشكّل *السيتوكينات الضارة للخلية*. تثبط معظم مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية كلا الشكلين المتماثلين لذلك فإن التأثير المضاد للالتهاب النافع يتعادل مع احتمال إصابة مخاطية المَعدَة الناجم عن نفاد depletion البروستاغلاندينات. يؤدي ذلك إلى تأثيرات مؤذية تتضمن تناقص الجريان الدموي للمخاطية وتناقص السعة المُفرزة المُحَصِّنة protective للمخاط وأيون البيكربونات. إن الأسبيرين فعول potent ولا سيّما في هذا الجانب، ربما ينتج ذلك عن حقيقة تثبيطه المتعذر العكس

للإنزيم COX، على خلاف مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى التـي تثبط على نحو قابل للعكس ومعتمد على التركيز. يمكن أن يكون النـزف المِعدي المعوي هو مُضاعَفَة لاستعمال جرعة منخفضة من الأسبرين.

إن مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية هي أحماض عضوية ضعيفة ويكون الوسط الحَمْضيّ للمعدة ميسراً لانتشارها اللاأيونـي nonionic في الخَلاَيا المخاطية المَعدية. يسبب الباهاء pH المتعادل داخل الخلية تأين الأدوية وتراكمها في المخاطية بسبب عجزها عن الانتشار إلى خارج الخلية وهي بهذا الشكل. يختلف النابوميتون nabumetone عن باقي مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية بأنه غير حَمْضيّ nonacidic، ولذا فهو لا يتركز بشدة في مخاطية المَعدَة، وهذا يفسّر جزئياً كون هذا الدواء أقل نزعة tendency لإحداث التقرح الهَضْمي.

معالجة القرحات الهَضْميَّة المُحْدَثَة بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية

TREATMENT OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

سوف يسمح سحب مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs وكبت الحَمْض باستعمال جرعات معيارية من الأدوية المُضادة للإفْراز بحدوث بُرء فَوْري لهذه القرحات، بحيث لن تنكس القرحات ما لم يُستأنف استعمال هذه الأدوية. توصف مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs للعديد من المرضى بأسلوب غير ملائم، إذ يمكن السيطرة على أعراضهم بالباراسيتامول أو بمعالجة موضعية. قد يساعد تطبيق الكريمات الموضعية من مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID فوق المفصل المصاب، لكن القرحات الهَضْميَّة قد تكون من مضاعفات المعالجة بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSALDs المعطاة على شكل تحاميل مُسْتَقيمية rectal. يمكن لطليعة الدواء مثل سوليندالك sulinadac، الذي يستقلب لمشتقات مضادة للالتهاب، أن تسبب قرحات.

الوقاية من القرحات الهَضْميَّة المحدثة بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية

PREVENTION OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

إن هذا الأمر يتعلق بصفة خاصة بالمسنين وبمرضى آخرين ذوي الاختطار المرتفع (راجع أعلاه). ينقص الميزوبروستول misoprostol وهو بروستاغلاندين تخليقي بجرعة 800 مكرو غرام يومياً مقسمة على 2 – 4 جرعات من وقوع التقرح المَعدي والإثنا عشري ومضاعفاته بحوالي 40% عندما يعطى بالمشاركة مع مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يَحد الألم البطنـي والإسهال من استعماله؛ ينقص تنصيف الجرعة halving the dose من وقوع التأثيرات الضائرة، على حساب نقص التأثير المُحَصِّن protective. كذلك تُعد مثبطات مضَخّة البروتون، في الجرعات المحدثة للالتئام، شبيهة في نجاعتها للجرعات العالية من الميزوبروستول. تعرض مُناهضات مُسْتَقْبِلَة H_2 بعض التَحْصين ضد قرحات الإثنا عشري ولكن ليس ضد القرحات المَعدية.

ما زالت البيِّنة على أن استئصال *المَلْوِيَّة البَوَّابية* هي ذات منفعة مثاراً للجدل.

التثبيط الانتقائي Selective inhibition لإنزيم COX-2 له غرض الحفاظ على النشاط المضاد للالتهاب مع تجنُّب سمية مخاطية المَعدَة. يختلف الروفيكوكسيب *Rofecoxib*، السيليكوكسيب *Celecoxib* وميلوكسيام *meloxicam* في انتقائيتهم لإنزيم COX-2. يتشابه وقوع القرحات الهَضْميَّة ومضاعفاتها بالروفيكوكسيب مع ما يشاهد عند الإعطاء المشترك لمثبطات مِضَخَّة البروتون مع مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs اللاانتقائية. يبقى بروفيل profile التأثير الضائر لهذه الأدوية كاملاً حتـى يتم تقييمه.

داء الجَزْر المَعديّ المَريئِيّ

Gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

يحدث الجَزْر المريئي عند كل شخص غالباً ولكن تتطور المشكلة فقط عندما تتكرر النوب، مع تعرض مخاطية المريء

للحَمْض والببسين على نحو مديد. تتضمن العوامل المساهمة في بَاثُولُوجيّة الجَزْر pathological reflux ما يلي:

- قصور المصرة المَعدية المريئية.
- تأخر تصفية المرئ للحَمْض.
- تأخر تفريغ المَعدَة.

تعدُّ حُرْقَةُ الفُؤاد heartburn العرض الشائع، ويعاني 15% تقريباً من السكان الغربيين من ذلك بانتظام. يصاب ما يقارب 50% بالتهاب المريء، لا ترتبط وخامة المرض مع الأعراض. تتضمن المضاعفات الرئيسيةَ الأخرى النـزف الحاد أو المزمن، التضيق المريئي وحؤول باريت Barrett's metaplasia، الذي يحمل اختطاراً زائداً لسرطانة المريء. لا توجد بينة على أن *المَلْوِيَّة البَوَّابية* تَكْتَنِف إمْراض pathogenesis الجَزْر المَعدي المريئي.

التدبير العلاجي للجَزْر المَعديّ المَريئيّ
MANAGEMENT OF GORD

يجب أن يُنصح المريض بتخفيف وزنه، إذا كان ذلك ملائماً له، وينصح المدخنون أن يتركوا التدخين، لأن النيكوتين يرخي المصرة المَعدية المريئية. يساعد رفع رأس السرير بحوالي 15 – 20 سم بإنقاص الجَزْر reflux الليلي. يجب أن يُنصح المريض باجتناب الوجبات الثقيلة والأوضاع المؤهبة للجَزْر (مثل الاضطجاع أو الانحناء خلال 3 ساعات من وجبة الطعام). يجب اجتناب الأدوية التي تشجع على الجَزْر إن أمكن، مثل الأدوية ذات النشاط المُضاد للسُكارين (مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات)، ومرخيات العضلات الملساء (النترات ومُحصرات قناة الكالسيوم) أومركبات الثيوفيلين.

مُضادات الحُموضَة Antacids تُساعد في التحكم بأعراض الجَزْر الخفيف عندما تؤخذ بانتظام بعد الوجبات مع جرعات إضافية عند الحاجة. تفيد مستحضرات مُضادات الحُموضَة المشتركة مع الآلجينات alginate بصفة خاصة: لأن الآلجينات تنتج هلامة عائمة لزجة تحصر الجَزْر reflux وتُغلِّل المريء على نحو مُحَصِّن.

كبت الحَمْض Acid suppression. تُعد مُناهِضات antagonists مُسْتَقْبِلَة H_2 بجرعاتها الاعتيادية في التئام القَرْحَة مفيدة في التدبير العلاجي القصير الأمد في معالجة التهاب المريء الخفيف ولكنها أقل فعالية في المعالجات المديدة والصائنة وستحدث الهدأة لدى ثلث المرضى فقط. إن مثبطات مِضَخَّة البروتون الآن هي أكثر الأدوية فعالية. إذ تفرج الجرعات الاعتيادية المحدثة لالتئام القَرْحَة أعراض الجزر بسرعة وتحدث التئام التهاب المريء عند معظم المرضى. قد يحتاج أحياناً للجرعات العالية، ولاسيما من أجل المعالجة الصائنة. سوف يبقى أكثر من ثلاثة أرباع المرضى بحالة هدأة بعد 12 شهراً من المعالجة بمثبط مِضَخَّة البروتون.

الأدوية المؤيدة للحركية Pro-kinetic drugs. يمكن أن تقوم المركبات المُضادة للدوبامين مثل *المتيوكلوبراميد ودومبيريدون* بتلطيف أعراض داء الجَزْر المَعدي المريئي بزيادة توتر المصرة المَعدية المريئية وتنبيه إفراغ المَعدَة (تُعد هذه الأفعال إضافية إلى فعلها المركزي المُضادُّ للقَيء antiemetics، راجع أدناه).

أساليب المعالجة Approaches to treatment. تَكْتَنِف "خطوات البدء" بتعديل أسلوب الحياة (كما سبق) وإعطاء مضاد الحُموضَة، والترقي عند الضرورة إلى مُناهض مُسْتَقْبِلَة H_2 والأدوية المؤيدة للحركية، ويستخدم مثبط مِضَخَّة البروتون فقط عند هؤلاء الذين يفشلون بالاستجابة إلى التدابير الأقل قوة. يدعو الأسلوب النقيض ("step down") إلى التحكم السريع بالأعراض بمثبط مِضَخَّة البروتون ويلي ذلك استبداله بمعالجات فَعُوْلَة potent بدرجة أقل، حيث تعاير مقابل الأعراض. توحي البينة بأن الأسلوب الأخير قد يكون ذو تَّكْلُفَةُ فعْلِيَّةُ more cost-effective أكثر.

حالات مريئية أخرى
Other oesophageal conditions

قد يُساعد التشنج المريئي المنتشر بالإيزوسوربيد ثُنائيُّ النِّترات isosorbide dinitrate 5 ميلي غرام تحت اللسان أو 10 ميلي غرام فموياً أو النيفيديبين nifedipine 10 ميلي غرام تحت اللسان أو بلعاً.

تَعَذُّرُ الارْتِخَاء Achalasia، الذي يوجد فيه فشل في ارتخاء المصرة المريئية السفلية، قد يفرج بالتوسيع بالبالون balloon dilatation أو حقن ذِيْفَانِ الوَشيقيَّة botulinum toxin في الموصل المَعِدي المريئي.

عُسْرَة الهَضْم اللاتَقَرُّحِيّة NONULCER DYSPEPSIA

يوجد لدى العديد من المصابين بعُسْرَة الهَضْم اللاتَقَرُّحِيّة شذوذ في التفريغ المَعدي وازدياد إدراك الألم في السبيل المَعدي المعوي، مما يوحي بأن الحالة جزء من طيف مُتَلاَزِمَة القولون المُتَهَيِّج irritable bowel syndrome (راجع الفصل 32). قد يتحسن المصابون بألم شرسوفي مسيطر أو بأعراض جَزْرِية reflux symptoms بتناول مُضادات الحُموضَة البسيطة عند الحاجة. قد تتطلب الأعراض الأوخم أدوية مضادة للإفْراز، لا سيّما مثبط مِضَخّة البروتون، مع أن معدل الاستجابة أقل بحوالي (40 – 50%) مما هو عند المصابين بمرضيات موثقة. عندما يكون العرض الرئيسي هو التَطَبُّل bloating، يفضل إعطاء عامل مؤيد للحركية (ميتوكلوبراميد أو الدومبيريدون، راجع ما سبق).

قد ينتفع المصابون بانتفاخ البطن من مواد طارِدَات الأرْياح *carminatives* التـــي تساعد في إخراج الغازات من المَعِدَة والأمعاء. من الأمثلة: ثنائي الميثيكون dimethicone، والنعنع الفلفلي peppermint، والشبث dill، والأنيسون anise، والأعشاب الأخرى التـــي يشيع أن تتضمن المُسكرات liqueurs (والمحاليل اللاكحولية) من أجل الرضع. ليست هذه المشكلة جديدة. إذ إن كلوديوس Claudius إمبراطور الرومان (10 – 54 قبل الميلاد) خطط لمرسوم شرعي لإطلاق الغاز من الشرج على المنضدة على نحو صامت أو ضوضائي بعد سماعه عن رجل بسيط عرض صحته للخطر بمحاولة لتقييد نفسه.

تؤخذ المواد *المُرّة Bitters* قبل الوجبات لتحسين الشهية. لم تستقص هذه المواد علمياً. وهي تتضمن الجنطيان gentian، جوز القيء nux vomica والكينين quinine. يمكن أن توجد هذه المستحضرات في كتيبات الوصفات formularies وفي خمر النحارين (Dubonnet ،Campari).

لا توجد فروق هامة إحصائياً significantly في وقوع incidence الاستعمار *بالمَلْوِيَّة البَوَّابية* عند المصابين بعُسْرَة الهَضْم اللاتَقَرُّحِيّة مقارنة مع عامة السكان ويقدم استئصال هذا الكائن الحي، في أفضل الحالات، تحسناً عرضياً مطولاً عند ربع المرضى (وهذه نسبة شبيهة بالاستجابة للغُفل placebo في هذه الحالة).

القيء Vomiting

إذا عجزنا عن نـــزع السبب الفوري للقيء، فيمكن الوقاية منه، أو كبته بالأدوية على أقل تقدير.

قلّما درست فارماكولوجية القيء حتـــى الحرب العالمية 1939 – 1945، عندما بلغ داء الحركة motion sickness أهمية عسكرية كإعاقة محتملة للنـــزول إلى اليابسة من البحر اصطنعت لمواجهة المقاومة. لذلك قامت السلطات العسكرية البريطانية ومجلس البحوث الطبية MRC بتنظيم استقصاء حول ذلك. أرسل 70 جندياً إلى البحر في سفن صغيرة، كان الطقس قاسياً بدرجة كافية، جرى إعطاؤهم الأقراص الدوائية أو الأقراص الوهمية dummy مراراً وتكراراً وجرت معاينة الأفواه لاكتشاف عدم المطاوعة. عادت السفن إلى اليابسة حيث أصيب أكثر من 40% من الجنود بالقيء. "تمتع الرجال برحلاتهم إجمالاً"؛ اعتقد بعضهم، بأن الأقراص أعطيت لهم لجعلهم يصابون بالاستفراغ "واعتقد بعضهم الآخر بجزم بنجاعة الأقراص الوهمية". استُنتج من الأدوية المُختبَرَة، بأن الهيوسين hyosine (0.6 ميلي غرام أو 1.2 ميلي غرام) كان أكثرها فعالية[5].

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يحدث القيء المفيد كآلية مُحصنة للتخلص من المواد الضارة أو المهيجة من السبيل المَعدي المعوي العلوي. يضبط فعل القيء من قبل مركز القيء الموجود بالبَصَلَة medulla. يتوضع بالقرب منه مراكز حشوية، تتضمن مركز التنفس،

---

[5] Holling H E et al 1944 Lancet 1: 127.

الإلعاب والتحكم الوعائي، مما يزيد من الأحاسيس البَادرية prodromal للقيء. تُعد هذه المراكز غير منعزلة تشريحياً لكنها تؤلف شبكات مترابطة مع النوى في السبيل المفرد. إن مَرْكَزُ القَيء لا يبتدئ القَيء، لكنه ينسق فعل القيء باستقباله منبهات من مصادر مختلفة، على خاص من:

- منطقة زناد المُسْتَقبِلَة الكيميائية (CTZ)، هي بَاحَة قريبة ذات تحسس بارز نحو فعل الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى.
- الجهاز الدهليزي vestibular.
- المحيط، مثل تمدد المعى أو تميحها، احتشاء عضل القلب، الحصاة الصفراوية أو الكلوية.
- المراكز القشرية.

يحتوي مركز القيء ونواة السَّبيل المُفْرَد tractus solitarius العديد من المُستَقبِلاَت *المسكارينية كولينيَّة الفعْل muscarinic cholinergic والهيستامينية* H_1، وتُعد مَنْطَقَةُ الزِّناد المُسْتَقبِلَة الكيمْيائيَّة CTZ غنية بمُسْتَقبِلاَت D_2 الدوبامينية؛ تُعد الأدوية التـي تحصر هذه المُسْتَقبِلاَت فعّالة كمُضادة للقيء. يبقى الدور الدقيق وموضع مُسْتَقبِلاَت $5\text{-}HT_3$ (أوندانسيترون، راجع أدناه) في علاقته مع القيء غير محددين ولكن قد يَكْتَنِف ذلك آلية مركزية ومحيطية.

الأدوية المُضادة للقيء ANTIEMESIS DRUGS

يمكن أن تصنف بحسب ما يُظهرها (الجدول 1.31).

تمتلك الأدوية المُضادة للقيء التـي تؤثر على مركز القيء فعلاً مُضاداً للمُسكارين (طرزها الرئيسي) وفعلاً مضاداً للهيستامين (هيوسين، بروميثازين)؛ تلطف هذه الأدوية القيء الناجم عن أي سبب. على نحو متباين، تُعد الأدوية التـي تفعل في منطقة زناد المُسْتَقبِلَة الكيميائية CTZ (هالوبيريدول، أوندانسيترون) فعّالة فقط بالقيء الذي يتواسط تنبيه المُسْتَقبِلاَت الكيميائية (بالمورفين، الديجوكسين، الأدوية السامة للخلايا الورمية، اليوريمية). تفعل الأدوية الأكثر نجاعة efficacious على أكثر من مقر (الجدول 1.31).

وصفت الأدوية المُضادة للمُسكارين (التـي تتضمن تلك المصنفة أولياً كمُناهضات مُسْتَقبِلَة H_1 الهستامينية) في الفصل 21 و29. ربما تفعل الأدوية ذات النشاط المُضاد للمُسكارين مركزياً وفي السبيل المَعدي المعوي. يُدين الفينوثيازين والبوتيرفينون بنجاعتهما المُضادة للقيء إلى حصار المُسْتَقبِلاَت الدوبامينية D_2 ولكنهما يدخلان الدماغ بسهولة وربما ينتجان تأثيرات خارجَ السَّبِيلِ الهَرَمِيّ غير مرغوبة بحصار المُسْتَقبِلاَت D_2 في العقدة القاعدية؛ يمتلك العديد منها تأثيرات مُضَادة للمُسكارين.

الجدول 1.31: تصنيف الأدوية المُضادة للقيء.

الدواء	مقر الفعل \ التعليق
مُناهضات مُسْتَقبِلَة D_2 الدوبامين	
دومبيريدون Domperdone	CTZ والمعى gut
ميتوكلوبراميد metoclopramide	CTZ والمعى gut
هالوبيريدول Haloperidol	CTZ
فينوثيازينات: مثل phenothiazines	CTZ ومركز القيء
كلوربرومازين chlorpromazine	
بروكلوربيرازين prochlorperazine	
ثي إيثيل بيرازين thiethylperazine	
مُناهضات مُسْتَقبِلَة $5HT_3$	
أوندانسترون Ondansetron	CTZ والمعى gut
غرانيسترون Granisetron	
تروبيسيترون Tropisetron	
الأدوية المُضادة للمُسكارين	
الهيوسين hyoscine وأدوية أخرى	مركز القيء والمعى
مصنفة أيضاً كمُناهضة لمُستَقبِلَة الهيستامين H_1	
مثل cyclizine، السيكليزين	
البروميثازين Promethazine	
الديمينهيدرينات dimenhydrinate	
عوامل أخرى	
كورتيكوستيرويدات (ديكساميتازون)	المعى (القيء الناجم
ميثيل بريديدينـــزولون	عن الأدوية السامة
كانابينويد (نابيلون)	للخلايا)
بنـــزوديازيبين (لورازيبام)	

ميتوكلوبراميد Metoclopramide

يفعل الميتوكلوربراميد مركزياً بحصر مُسْتَقبِلاَت D_2

الدوبامينية في CTZ، ومحيطياً بتعزيز فعل الأسيتيل كولين في النهايات العصبية المسكارينية في الأمعاء. يرفع الميتوكلوبراميد التوتر في مصرة المريء السفلية، ويرخي الغار البوابي وقلنسوة الإثنا عشري ويزيد التمعج ويعمل على تفريغ الأمعاء العُلْوِيَّة. تستعمل الأفعال المحيطية لإفراغ المَعِدَة قبل التخدير الإسعافي وفي المخاض. إذا أعطيت مادة أفيونية المفعول، فقد يفشل الميتوكلوبراميد بالتغلب على تثبيط الإفراغ المَعِدي المحرض بالأفيون ولذا يوجد اختطار حدوث القيء واستنشاق محتويات المَعِدَة المتبقية. تُناهَضَ التأثيرات المباشرة على الأمعاء بالأدوية المُضادة للمُسكارين. ينتهي فعل الميتوكلوبراميد بالاستقلاب الكبدي (عمره النصفي 4 ساعات).

الاستعمالات Uses. يستعمل الميتوكلوبراميد من أجل الغثيان والقيء المُترابِطَ مع الاضطرابات المَعدية المعوية، ومع الأدوية السامة للخلايا والمعالجة الشعاعية. يُعد مضاداً فعالاً للقيء في الشقيقة ويستعمل كعامل مؤيد للحركة prokinetic (راجع أعلاه).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions هي مُمَيِّزة لمُناهضات مُستَقْبِلَات الدوبامين وتتضمن خلل التوتر خارج السبيل الهرمي (صَعَر torticollis، تشنجات وجهية، ضَزَز trismus، نوب شُخوص البَصَر) التـي تحدث على نحو شائع عند الأطفال والبالغين الفتيان، وعند الأشخاص الذين يتلقون مُناهضات مُستَقْبِلَة الدوبامين الأخرى، مثل أدوية الفينوثيازين phenothiazine. يُلغي الدواء المُضاد للمُسكارين، مثل البنـزاتروبين المعطى وريدياً هذا التفاعل بسرعة. قد يسبب الاستعمال المديد خلل الحركة المتأخر عند المسنين. ينبه الميتوكلوبراميد إطلاق البرولاكتين وقد يسبب التثدي عند الرجال ودَرُّ اللَّبَن lactation. قد يحدث أيضاً التململ والإسهال.

دومبيريدون Domperidone هو مُناهض انتقائي لمُستَقْبِلَة D_2 الدوبامينية؛ لا يشبه الميتوكلوبراميد فهو لا يمتلك أثراً شبيهاً بالأسيتيل كولين. عمره النصفي 7 ساعات. لا ينفذ الدومبيريدون بسهولة عبر الحائِلُ الدَّمَوِيُّ الدِّماغِيّ؛ لا يَحد هذا من نجاعته العلاجية، إذ تكون منطقة الزناد للمُستَقْبِلَة الكيميائية CTZ في حالة العمل خارج الحائل barrier، مما يقلل من التأثيرات الضائرة في الجهاز العصبـي المركزي. يستعمل الدومبيريدون في معالجة الغثيان والقيء المُترابط باضطرابات مَعِدية معوية ومع المعالجة الدوائية السامة للخلية والمعالجات الدوائية الأخرى. قد يفيد أيضاً في التدبير العلاجي للتطبل bloating عند مرضى المُصابين بعُسْرَة الهَضْم اللاتَقَرُّحِيّة (راجع أعلاه). قد يسبب تثدي الرجل وثرّ اللبن.

أوندانسيرون Ondansetron هو مُناهض انتقائي لمُستَقْبِلَة $5\text{-}HT_3$. يبدو أن الأدوية التـي تمتلك هذا النشاط فعّالة جداً ضد الغثيان والقيء المحرض بالعوامل السامة للخلايا والمُعالَجَةُ الإشعاعيَّة. توحي البينات بأن المعالجة المُضادة للسرطان تطلق السيروتونين (5-HT) من الخَلَايا المعوية الأليفة الكروم من مخاطية المَعِدَة (حيث يُقيم أكثر من 80% من سيروتونين الجسم) الذي ينشط مُستَقْبِلَات نوعية في الأمعاء والجهاز العصبـي المركزي فيسبب القيء[6]. لذا يكون الأوندانسيترون ذا فعل جزئي مركزي وجزئي محيطي. قد يعطى الأوندانسيترون حقناً وريدياً أو تسريباً قبل المعالجة الكيميائية للسرطان مباشرة (ولا سيما بالسيزبلاتين)، يتبع بإعطاء فموي حتـى 5 أيام (عمره النصفي 5 ساعات). يبدو أن الدواء جيد التحمل ولكنه يسبب إمساكاً، صداعاً وشعوراً بالبيغ flushing في الرأس وفي الشرسوف. يُعد *الغرانيسيترون granisetron* *والتروبـيسيترون tropisetron* شبـيهان *بالأوندانسيترون*.

نابيلون Nabilone هو كانابينويد تخليقي synthetic cannabinoid وله خصائص شبيهة برباعي هيدروكانابينول tetrahydrocannabinol (المكون الفعّال للحشيش) الذي يمتلك فعلاً مُضاداً للقيء. يستعمل لتفريج الغثيان والقيء الناجم عن الأدوية السامة للخلية. تتضمن تأثيراته الضائرة النيسومة somnolence، جفاف الفم، نقص الشهية، الدوخة، الشمق euphoria، الانـزعاج، نقص ضغط الدم الوضعي، والتخليط والذهان. قد تتناقص هذه التأثيرات الضائرة

---

6 Cubeddu L X et al 1990 New England Journal of Medicine 322: 810.

بالإعطاء المتزامن للبروكلوربيرازين prochlorperazine معه.

معالجة الأشكال المختلفة من الداء
Treatment for various forms of sickness

داءُ الحَرَكَة MOTION SICKNESS

يمكن الوقاية بسهولة من داء الحركة أكثر من شفائه. فهو ينجم على نحو رئيسي من تنبيه مفرط للجهاز الدهليزي (ولا يحدث إذا خُرِّب التيه labyrinth). قد تسهم عوامل أخرى في حدوثه. إبْصارياً visually، يمكن أن يكون التحرك الأفقي أكثر إزعاجاً، كذلك الأحاسيس المحرضة بالعطالة التَّجاذُبية gravitational inertia للمعدة المليئة عندما يقوم الجسم بحركة عمودية. وتُعد البيئه هامة، فيما لو كانت مغلقة أو كريهة الرائحة أو مفتوحة ونشيطة، فإن داء الحركة هو مسألة معاناة شائعة بين الأشخاص في البحر الهائج. العوامل النَفْسيَّة psychological factors، التي تتضمن مشاهدة مصير أحد الرفاق، تُعد أيضاً هامة. يحدث تحمل الحركة عموماً على مدى أيام.

تتضمن الأدوية المستعملة في داء الحركة عوامل مضادة للمُسكارين مثل *السيناريزين cinnarizine*، *السيكليزين cyclizine*، *الديمينهيدرينات*، *الهيوسين والبروميثارزين*.

للتوَقِيَة For prophylaxis يفضّل أن يؤخذ مضاد القيء قبل ساعة واحدة من التعرض للحركة. يتوقع أن يُحصّن حوالي 70% عندما يعطى بجرعته الصحيحة وبالزمن الصحيح. عندما يبدأ داء الحركة، فقد يفشل إعطاء الأدوية فموياً، ويتطلب اعطاؤه بطريق العضل، تحت الجلد أو عن طريق المستقيم. قد يعطى الهيوسين على نحو بديل على شكل لطاخة جلدية، بذلك يجتنب الطريق المعوي. قد تكون الوقاية من الأعراض محتملة على حساب التأثيرات غير المرغوبة المزعجة أي: النعاس، جفاف الفم، وتغيم الرؤية.

القيء المحَرض بالدواء
DRUG-INDUCED VOMITING

إذا لم يكن إنقاص الجرعة أو سحب الدواء المسيء من الخيارات المتاحة فقد تجرى محاولة، غير مقبولة، لمعاكسته بدواء آخر. يفضّل عموماً استعمال الكلوبرومازين chlorpromazine أو أحد الفينوثيازينات الأخرى أو الميتوكلوبراميد. يستجيب القيء المحدث بالأدوية الأفيونية المفعول لأحد الأدوية المستعملة في داء الحركة (راجع ما سبق)؛ يُشرك السيكليزين والمورفين في مركب Cyclimorph.

القيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا
VOMITING DUE TO CYTOTOXIC DRUGS

إن الوقاية والتلطيف في هذه الضائقة والتي غالباً ما تكون عرضاً وخيماً جداً في بعض أشكال معالجة السرطان، قد تسمح باستعمال أمثل لتدبير المعالجة الكيميائية، وتجنُّب إدخال المريض إلى المستشفى. يُعَد السيسبلاتين مقيئاً بصفة خاصة. والأوندانسيترون (كما سبق) ذو فعالية عالية وكذلك يكون الديكساميتازون ناجعاً على الرغم من غموض طرز فعله. يفيد اللورازيبام lorazepam، على الرغم من التهدئة والانـزعاج المحدد بالجرعة، كمُساعد يزود بالنساوة التي قد تحدّ من تطور القيء الاستباقي anticipatory vomiting. في القيء الوخيم الناجم عن الأدوية السامة للخلايا، يُعد الأندانسيترون مع الديكساميتازون مع اللورازيبام أو بدونه (جميعها تعطى وريدياً) هي التوليفة الأكثر فعالية والجيدة التحمل. قد يعطى الميتوكلوبراميد بدلاً من الإندانسيترون إذا استعمل تدبير أقل إحداثاً للقيء، لا سيما عند المسنين الذين يكونون أقل استعداداً للتفاعلات خارج السبيل الهرمية.

القيء بعد التخدير العام
VOMITING AFTER GENERAL ANAESTHESIA

يتعلق القيء بعد العملية مع مدة التخدير وله أسباب عديدة. قد يستعمل الميتوكلوبراميد، مُناهِض لمُستَقْبِلَة $5\text{-}HT_3$ مثل الأوندانسيترون أو مشتقات البوتيرفينون مثل الهالوبيرويدول أو الدروبيريدول droperidol. تصيب الحالة حوالي 30% من المرضى ويبدو أن التوقية الروتينية مبررة فقط عندما يكون الاختطار عالياً، أي عند المرضى الذين لديهم تاريخ قيء بعد العملية أو داء الحركة، أو عندما يحمل القيء مَخاطِر، كما في الجراحة العينية.

القيء في الحمل VOMITING IN PREGNANCY

يصل القيء لذروته بالأسبوع 10 – 11 وعادة ما يبرأ في الأسبوع 13 – 14 من الحمل. لا يتطلب الغثيان وحده معالجة أثناء الحمل. يمكن تحصيل الكثير بطمأنة المريضة بأن ذلك مشكلة عابرة ومناقشة النظام الغذائي، مثل تناول الطعام قبل النهوض في الصباح. قلّما يتخذ قرار باستعمال الدواء، وعندها يفضل مُناهض مُستَقْبِلَة H_1 الهيستاميني أو أحد مشتقات الفينوثازين مثل البروميثازين (راجع أعلاه). على الرغم من أن عوز البيريدُكسين pyridoxine لم يشاهد كسبب لمُعَاقَبَة القيء الحملي البسيط، فإنه قد يحدث قيء حملي مفرط يتطلب سوائل وريدية وإضافة فيتامينات عديدة.

الدُوار VERTIGO

يُوصى باستعمال مجال كبير من الأدوية لمعالجة الدوار واضطرابات التية labyrinthine ولكن تفضل عموماً الأدوية المُضادة للمُسكارين والفينوثيازينات. قد يستعمل السيكليزين أو البروكلوربيرازين لتفريج النوبة الحادة. يستعمل البيتاهيستين betahistine (مضاهئ هيستاميني) بأمل تحسين الدوران الدموي للأذن الباطنة في متلازمة مينيير Menière؛ يستعمل كذلك السيناريزين cinnarizine.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Agreus L, Talley N 1997 Challenges in managing dyspepsia in general practice. British Medical Journal 315: 1284–1288

Blaser M J 1998 Helicobacter pylori and gastric diseases. British Medical Journal 316: 1507–1510

Cohen S, Parkman H P 1995 Treatment of achalasia — from whalebone to botulinum toxin. New England Journal of Medicine 332: 815–816

Costa S H, Vessey M P 1993 Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. Lancet 341: 1258–1261

Danesh J, Pounder R E 2000 Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. Lancet 355: 766–767

De Boer W A, Tytgat G N J 2000 Treatment of *Helicobacter pylori infection.* British Medical Journal 320: 31–34

Fisher R S, Parkman H P 1998 Management of nonulcer dyspepsia. New England Journal of Medicine 339: 1376–1381

Fox J G, Wang T C 2001 *Helicobacter pylori* — not a good bug after all. New England Journal of Medicine 345: 829–832

Galmiche J P et al 1998 Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. British Medical Journal 316: 1720–1723

Grunberg S M, Hesketh P J 1994 Control of chemotherapy-induced emesis. New England Journal of Medicine 329: 1790

Mittal R K, Balaban D H 1997 The esophagogastric junction. New England Journal of Medicine 336: 924–932

32

الأمْــعــاء

Intestines

الملخص
الإمْساك والإسْهال ومُتَلازِمَةُ القولون المُتَهَيِّج هي مشكلات شائعة.
تعدُّ أدواء الإسْهال العدوائية سبباً هاماً للمَراضَة morbidity ومُعدل الوفيات عالمياً، خصوصاً عند الرضع والأطفال. سوف تراجع التدابير العلاجية لهذه الحالات.
• الإمْساك: طَرزُ الفعل واستعمال الأدوية
• الإسْهال (المعالجة الدوائية وأهمية إعاضة السوائل والكَهارِل)
• داءُ الأمْعاء الالْتهابيّ inflammatory bowel disease
• مُتَلازِمَةُ القولون المُتَهَيِّج irritable bowel syndrome

الإمْساك Constipation

إنّ مصطلحات المُسْهِل Cathartic, Purgative، الملين aperient, laxative والمُفرِغ evacuant جميعها مُرادفات. وهي أدوية تُعزز التبرز كثيراً بإنقاصها لزوجة محتويات الأمعاء السفلية وتصنف كما يلي:

- عوامل البراز الكُتْلية.
- مُلَيِّنات تَناضُحية.
- مُلَيِّنات الغائط.
- مُلَيِّنات منبهة.

عوامل البِراز الكُتْلية STOOL BULKING AGENTS

الألياف الغذائية Dietary fibre تتضمن الألياف الغذائية جُدر الخلية والبنَى الدَّاعِمة supporting structures للخضر والفواكه. أن معظم الألياف في نظامنا الغذائي هي على شكل عديد السكاريد اللانشوي[1] (NSP)، غير قابل للهضم بالإنزيمات البشرية. قد تكون الألياف ذوّابة، (بكتين Pectins، صمغ الغوار ispaghula guar) أو غير ذوّابة (سِلُولُوز cellulose، هيميسيلُولُوز hemicellulose ، لِغْنين lignin). تمتلك الألياف غير الذوّابة تأثيراً أقل من الألياف الذوابة على لزوجة محتويات الأمْعاء ولكنها مُلَيِّنات أقوى لأنها تقاوم الهضم في الأمْعاء الدقيقة ولذا تدخل القولون السليم. تمتلك إضافة لذلك سعة واسعة على تثبيت الماء؛ لذا فإن غراماً واحداً من ألياف الجزر Carrot يستطيع أن يحملَ 23 غراماً من الماء[2]. يفترض بأن جسم الإنسان يُنقي الكربوهيدرات في القوت على مدى قرون، لذا فقد حَرَمَ البشر أنفسهم من الألياف، بإتباع *المِلء الناقص under-filling* للقولون الذي كان سبباً هاماً للإمْساك والبواسير والداء الرتجي diverticular disease. تُعد عوامل البراز الكُتْلية التي تُضيف الألياف إلى القوت، الاختيار العلاجي لأجل الإمْساك البسيط. فهي تفعل بزيادة الحجم وإنقاص لزوجة محتويات الأمْعاء لتنتج برازاً كتلياً ليناً الذي يعزز النشاط الطبيعي لمُنْعَكَس الأمْعاء. لذلك يكون طرز فعل عوامل البراز الكُتْلية أكثر فيزيولوجية من باقي أنماط المُلَيِّنات. يجب أن تؤخذ مع كميات كبيرة من السوائل (2 لتر يومياً على أقل تقدير).

---

[1] يستعمل أيضاً مصطلح معقد مركبات الكربوهيدرات غير المتوافر unavailable complex carbonydrate (UCC)، ويدل على NSP (عديد السكاريد اللانشوي) مع النشا غير المهضوم (المقاوم).

[2] McConnell AA et al 1974 J Sci Food Agric 25: 1427.

المُستَحضَرات الفردية Individual Preparations

النخالة Bran هي الثُمالة المتبقية عندما يصنع الطحين من الحبوب؛ تحتوي ما بين 25% إلى 50% من الألياف. يمكن زيادة الألياف في القوت الطبيعي بأكل الخبز الأسمر wholemeal ونخالة الحبوب ولكن التحمس الكبير لهذه الإضافات قد يسبب ريحاً مزعجة (ناتجة عن تخمر الجراثيم في القولون).

تُعد الألياف (الذّوابة) اللزجة، مثل *Ispaghula* فعّالة وسائغة أكثر من النخالة. يحتوي قشر قمح *Ispaghula husk* *على اللّثأ* mucilage (صمغ نباتـــي) والهيميسيلُولُوز الذي ينتفخ بسرعة في الماء. يمتص الميثيل سيلُولوز *Methylcellulose* الماء فينتفخ ويصبح غروانياً Colloid أكثر بحوالي 25 مرة من الحجم الأصلي، بأسلوبٍ مشابه، ينتفخ جوز الزنج (الإسطرقولية)[3] Sterculia عند مزجه مع الماء.

المُليّنات التَناضُحِية OSMOTIC LAXATIVES

قلّما تمتص هذه المُليِّنات ولكنها تزيد من الكتلة وتنقص لزوجة محتويات الأمْعاء فتعزز البراز السائل.

بعض الأملاح اللاعضوية Inorganic salts تُثبِّت الماء في لمعة الأمْعاء، أو تسحب الماء من الجسم إذا أعطيت على شكل محلول مفرط التوتر. عندما يكون الإمْساك خفيفاً، فسوف يكفي *هيدروكسيد المغنيزيوم* ولكن تستعمل *سلفات المَغْنيزْيُوم Sulphate magnesium* (أملاح إبسوم[4] Epsom salts) عندما يُحتاج لتأثير أقوى. يفعل هذان المركبان من أملاح المغنيزيوم خلال 2 – 4 ساعات. عندما تستعمل السلفات على نحو متواتر فإن الكمية القليلة الممتصة من المَغْنيزْيُوم قد تكون كافية لتسبب التسمم بالمغنيزيوم عند المرضى المصابين بعلة كلوية، تشبه تأثيراتها العصبية المركزية نوعاً ما اليوريميا uraemia. تتاح سلفات المغنيزيوم 50% (المفرطة التوتر) كجرعة وحيدة على شكل حقنة شَرْجِيَّة احْتِباسية retention enema فتنقص من ضغط السَّائِل النُخاعِي في جراحة الأعصاب.

اللاكتولوز Lactulose هو ثنائي سكاريد تخليقي. يؤخذ فموياً، لا يتأثر بإنزيمات الديسكاريداز الموجودة في الأمْعاء الدقيقة، ولا يمتص ولذا يفعل كملين تناضحي. قد يتطور التحمل. يستعمل اللاكتولوز أيضاً في معالجة الاعتلال الدماغي الكبدي (راجع الفصل 33).

تستعمل المُلَيِّنات التَناضُحِية على نحو متواتر لتصفية القولون من أجل الإجراءات التشخيصية أو الجراحية. تُفرغ الحقن التـــي تحتوي على الفُسفات أو السيترات القولون القاصي ويمكن أن تكون مفيدة في معالجة الإمْساك المعند obstinate عند المسنين أو المرضى المضعفين. تستعمل المستحضرات الفموية التـــي تحتوي على سلفات المَغْنيزيُوم أو حمض السيتريك (Citramag) أو غليكول بولي إيثيلين (Klean Prep) في التحضير لتنظير القولون؛ وهي مصنوعة مع الماء لتشكل محلولاً مساوي التوتر وقد يجد بعض المرضى صعوبة في تحمل الحجوم الكبيرة. استعمل المانيتول المعادل التوتر isotonic mannitol للغاية نفسها في الأيام المبكرة من تنظير القولون، ولكن تم التخلي عنه؛ إذ إنَّ الهيدروجين المتحرر بفعل الجراثيم القولونية كان السبب في إطلاق انفجارات معوية متعددة باستعمال الإنفاذ الحراري diathermy. يستعمل بيكوسلفات الصوديوم Picosulphate على نحو متواتر كملين منبه (picolax)، وكبديل عن المُستَحْضَرات التَناضُحِية. يجب استعمال جميع هذه المُستَحْضَرات بحرصٍ عند المسنين؛ فقد تُحرض على التجفاف، ونقص حجم الدم واضطراب الكَهارِل.

مُلَيِّنات الغائط (المُطريات) FAECAL SOFTENERS (EMOLLIENTS)

تفيد الخواص الملينة لهذه العوامل في التدبير العلاجي للشق الشرجي (راجع أدناه) وفي البواسير.

دُوكوسات الصوديوم Docusate sodium (دي أوكتيل سلفوسكسينات) يلين الغائط بخفضه التوتر السطحي للسوائل

[3] سُميَ باسم ستيركولينس Sterculinus، إله الروم القديم، الذي يشرف على تسميد الأرض الزراعية.

[4] إبسوم Epsom مدينة قرب لندن، معروفة الآن بماء النبع المعدنـــي المُباد defunct وبسباق الخيل.

في الأمْعاء. يسمح هذا بزيادة وجود الماء في الغائط. يبدو أنها تمتلك خصائص منبهة للأمعاء ولكنها ضعيفة نسبياً. يفعل دُوكوسات الصوديوم في خلال يومٍ أو يومين. أما البولوكساميرات Poloxamers، مثل بولوكسالكول Poloxa-lkol، (Poloxamer 188) فإنه يفعل على نحوٍ شبيه بتوليفة مع العوامل الأخرى.

البارافين السائل Liquid paraffin هو زيت معدنـــي خامل كيميائياً وغير قابل للهضم. يعزز مرور الغائط اللين. يكون موجوداً غالباً في المُستَحْلَبات emulsions مع هيدروكسيد المَغْنيزيُوم. قد تتسرب الجرعات الكبيرة خارج الشرج مُسببة إزعاجاً فيزيائياً واجتماعياً. إن البرافين الذي يؤخذ فموياً لفترات طويلة، خصوصاً عند الليل، قد يرتشف ويسبب الْتهاباً رئوياً شحمانياً مزمناً. وهي حالة غير اعتيادية نتجت عن محاولات لمريض، مغنـــي هاوٍ، أن يزلق حنجرته بالبارافين السائل. بسبب هذه المساوئ فقد انحدر استعماله وينبغي ألا يستعمل على نحو مديد كملين.

المُلَيِّنات المنبهة STIMULANT LAXATIVES

تزيد هذه الأدوية من حركة الأمْعاء بآليات مختلفة؛ قد تسبب مغصاً بطنياً، ويجب أن تستعمل بحذر عند الحامل، وأن لا تستعمل مطلقاً في حال الاشتباه بانسداد الأمعاء.

بيساكوديل Bisacodyl ينبه النهايات الحسية في القولون بفعل مباشر من اللسعة lumen. يُعد فعَّالاً فموياً في خلال 6 – 10 ساعات، وتفعل التحاميل خلال ساعة واحدة. تُنقص تحاميل البيساكوديل عند المرضى المسنين، من الحاجة المنتظمة إلى الحقن الشَرْجيَّة. لا توجد تأثيرات غير مرغوبة هامة.

بيكوسُلفات الصوديوم Sodium picosulphate تشبه ما سبقها وتُستعمل لإفراغ الأمْعاء في الإجراءات الاستقصائية أو الجراحة.

غليسيرول Glycerol يمتلك تأثيراً منبهاً خفيفاً على المستقيم عندما يعطى على شكل تحاميل.

مجموعة أَنْثراكينُون The anthraquinone group تتضمن هذه المُلَيِّنات السَنا senna والدانثرون danthron والكَسْكارَة cascara والرَاوَنْد[5] rhubarb والصبر aloes. تتحرر مشتقات الأَنْثراكينُون الذَوابة في الأَمْعاء الدقيقة وتمتص. تفرغ في القولون وتفعل فيه مُشاركة تلك المواد التـــي نجت من الامْتصاص، بعد تبدلها كيميائياً بفعل الجراثيم.

قد يلاحظ المرضى الذين يأخذون الأنثراكنيون بأن بولهم أصبح بنياً (إذا كان حمضياً) أو أحمراً (إذا كان قلوياً). قد يسبب الاستعمال المطول تمَلُّن melanosis القولون.

يجب تفادي مستحضرات الأنثراكنيون المصنوعة من خلاصات نباتية خام لأنها تنقص من فعلها المعياري فتؤدي إلى نتائج غريبة الأطوار.

السَنا، السَنامَكِّي Senna يتوافر كمستحضر معياري بيولوجي، كثيراً ما يستعمل للتفريج عن الإمْساك وإفراغ الأَمْعاء من أجل إجراءات الاستقصاء والجراحة. يؤثر خلال 8 – 12 ساعة.

دانثُرون Danthron يتاح دانثُرون كمستحضر معياري بتوليفة مع مُلَيِّنات الغائط البولوكسامير poloxamer 188 (co-danthramer) ودوكوسات الصوديوم (co-danthrusate). يؤثر خلال 6 – 12 ساعة. أظهرت الدراسات على القوارض بينة احتمال الاختطار المسرطن فيجب اجتناب التعرض المديد للدانثرون.

المُسْهِلات القوية Drastic purgatives (زيت الخروع castor oil، الكَسكَارة cascara، شب الليل[6] jalap، الحنظل colocynth، فينول فثالئين phenolphthalein، podophy-llum) جميعها متروكة.

التحاميل والحقن الشرْجيَّة Suppositories and enemas

قد تستعمل التحاميل (بيساكوديل، غليسيرين) للحصول

---

[5] في آخر القرن الثامن عشر، وضع البريطانيون أساليب للتجارة مع الصين حيث قوبلت باستهجان؛ لقد تبين أن لدى الموظفين الصينيين اعتقاد mandrins بأن الإنكليز يخافون من الموت بالإمساك إذا حرموا من الرواند Rhubarb *(Rheum palmatum)* إحدى صادرات الصين.

[6] نُصح رحل فتـــي في القرن التاسع عشر كان يسير نحو إفريقيا بأخذ حبوب سميت موقظات ليفينغستون Livingstone's Rousers التـــي تتألف من الرواند وشب الليل jalap وكالوميل، والكينين، British Medical Journal 1964 2: 1583.

على فعل معوي خلال ساعة واحدة. تسبب الحقن الشَرْجيَّة التبرز بتليين الغائط وتمديد الأمْعاء. تستعمل في التحضير للجراحة والفحص الشعاعي والتنظير الداخلي[7]. تستعمل عموماً المُستَحْضَرات مع فُسفات الصوديوم، التـي تمتص بصعوبة وتثبت الماء في الأمْعاء. تتضمن الحقن الشَرْجيَّة زيت الفول السودانـي arachis oil لتلين الغائط المنحشر impa-cted faeces.

سوء استعمال المُلَيِّنات Misuse of laxatives

الاعتماد Dependence (أي المعاقرة abuse) قد ينشأ بمتابعة استعمال المُلَيِّنات خلال العلة أو في الحمل، أو قد يعتقد الفرد خطأً بأن حركة الأمْعاء اليومية أساسية من أجل الصحة، أو بأن الأمْعاء تفتح على نحو غير تام بطبيعتها، وبذلك ينغمس هذا الفرد بإسْهال مُنْتَظم. يقي ذلك على نحو فعَال من العودة إلى العادات الطبيعية لأن إفراغ الأمْعاء بالمُسْهِلاَت المنبهة القوية يفرغ القولون كاملاً، بينما يفرغ التبرز الطبيعي القولون النازل فقط. يتبع التوقف عن استعمالها لعدة أسابيع بعدة أيام من الإمْساك الحتمي ريثما تتجمع مواد كافية لتعيد الحالة لطبيعتها؛ قد يُقنع تأخير العودة المريضَ بالحاجة للاستمرار باستعمال المُسْهِلاَت purgatives. إنَ الاعتماد على المُلَيِّنات، الذي يكون مجرد انْفعَالي emotional في البداية، *قد* يتبع *باعتماد فيزيائي*، لذا لن تفتح الأمْعاء من دون مُسْهِل. يمكن أن تسبب المعاقرة المطولة ضرراً للأعصاب وتؤدي إلى قولون ونائي atonic colon.

إنه لمن الأسهل التوقي من الاعتماد على المُلَيِّنات أكثر مما هو الشفاء منها؛ يشعر المرضى بأنهم يفهمون أمعاءهم أكثر من أي شخص آخر، وربما يمتد هذا الرأي إلى أعضاء أخرى، عدا الكبد. هناك اعتقاد في بريطانيا، بأن الممرضات يتملكن فهماً بَدَهياً عن الأمْعاء ويُنكَر ذلك على الأطباء.

قد يؤدي الاستعمال المفرط للمُسْهِلاَت المنبهة[8] ولاسيما عند المسنين إلى نفاد وخيم للماء والكَهارل، حتـى إلى شلل بنقص بوتاسيوم الدم، سوء امْتِصاص واعتلال معوي فاقد للبروتين. تُعد المُسْهِلاَت خطيرة إذا أعطيت للمصابين بآلام بطنية غير مشخصة، بداء الأمْعاء الالْتِهابـي أو بانسداد الأمْعاء. يجب عدم استعمالها لتفريغ المستقيم من الغائط المتيبس، لأنها ستفشل وتسبب الألم. يجب أن تكون المعالجة الأولية لهذه الحالة بالحقن الشَرْجيَّة، لكن تتطلب أحياناً النـزع الإصبعي digital removal، الذي يأمر به عموماً الطبيب المتمرس، وينجز من قبل طبيب مبتدئ. قد يساعد العامل الكتلي أو ملين الغائط في الوقاية من النكس.

الإسْهال Diarrhoea

يتراوح مجال الإسْهال من علةً خفيفة مزعجة اجتماعياً إلى سبب رئيسي للموت وسوء التغذية بين الأطفال في البلدان الأقل تطوراً؛ يسبب الإسْهال الحاد المعدي المعوي 4 – 5 مليون وفاة حول العالم سنوياً. تمتلك الأدوية مكاناً في التدبير العلاجي ولكن تعطى الأولوية للعلاج الذي يحافظ على توازن السوائل والكَهارل.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يفرز حوالي 7 – 8 لترات litres من الماء والكَهارِل عند البالغ الطبيعي يومياً في السبيل المعدي المعوي. تمتص جميعها مع سوائل القوت من الخلايا الظهارية في الأمْعاء الدقيقة

---

[7] قد تثير الحقن الشرجية نزوات نفسية اجتماعية/جنسية يتراوح مجالها من الاستعمال المتواتر من أجل تخيل التنظيف الذاتـي (الرحض القولونـي colonic lavage) إلى حالة غير اعتيادية من حقنة قاطع إلينويز Illinois (الولايات المتحدة 1966 – 75)، هو رجل قد اقتحم سكن الطالبات وأعطى الحقن الشرجي بالقوة. خُلِّد عمله في أغنية من قبل فرانك زابا Frank Zappa ©1978 Zappa Family Trust. Reprinted by permission): "The Illinois Enema Bandit, I Heard he's on the loose, I Heard he's on the loose, Lord, the pitiful screams, Of all them college-educated women....Boy. He'd just be tyin' 'em up, (They'd be all bound every one of 'em up with all the bag fulla, The Illinois Enema Bandit Juice...'.

[8] قتل إمبراطور الرومان نيرون (37 – 68 قبل الميلاد) خالته المصابة بإمساك وخيم بإعطاء أمر إلى الأطباء أن يعطوها "ملينًا ذا قوة مميتة". استولى على أملاكها قبل موتها تماماً، ونفذّت الرغبة بحيث لا شيء يمكن أن يفلت منه (سوتونيس suetonius (Trans) غريفز).

والغَليظَة. يتبع الماء المدروج التناضحي الذي ينجم عن زيحان الكَهارِل عبر ظهارة الأَمْعاء، وتعد آليات نقل الصوديوم والكلوريد مركزية في التسبب بالإسْهال وتدبيره العلاجي، ولاسيما الإسْهال الناجم عن الجراثيم والفَيْرُوسات. تُقدِّم الطاقة لهذه العملية من نشاط صوديوم – بوتاسيوم أتباز Na^+/K^+ ATPase.

يتأثر *امْتِصاص* الصوديوم من الظهارَة epithelium بما يلي:

- *دخول الصوديوم المُقْتَرِن مع الغلُوكُوز sodium-glucose-coupled entry*. ينبه الغلُوكُوز امْتِصاص الصوديوم ويجرف تدفق الماء الناتج الإضافي من الصوديوم والكلوريد معه (*العائق المذيب Solvent drag*). تبقى هذه الآلية الهامة فعّالة في السببيات المختلفة من الإسْهال، ويُعد تحسين امْتِصاص الصوديوم والماء بواسطة الغلُوكُوز (والأحماض الأمينية) هو الأساس في تدابير الإمهاء الفموي (راجع أدناه). يتنبه امْتِصاص الصوديوم والماء في القولون بواسطة أحماض دهنية قصيرة السلسلة (راجع ما سيأتـــي، معالجة الإمهاء الفموية المرتكزة على الحبوب cereal-based ORT)
- *دخول الصوديوم المُقْتَرِن مع الأيونات sodium-ion-coupled entry*. يدخل أيون الصوديوم Na^+ وأيون الكلوريد Cl^- إلى الخلية الظهارية، إما كزوج ، أو كما يبدو عادة، بوجود تبادل مزدوج: Na^+ (خارج الخلوي) مع H^+ (داخل الخلوي) وCl^- (خارج الخلوي) مع $2OH^-$ أو $2HCO_3^-$ (داخل الخلوي). تحتوي محاليل الإمهاء rehydration الفموية الصوديوم، الكلوريد والبيكَرْبونات.

الإفراز *Secretion* هو عملية معاكسة *للامْتِصاص*. تنقل الخلايا الخبيئة crypt الكلوريد على نحوٍ فاعل إلى داخل لمعة الأَمْعاء ويتبعها الصوديوم والماء استجابة لمنبهات متعددة. ينظم هذا التقارُنّ تنبيه– إفراز بواسطة أُحاديُّ فُسْفات الأدينُوزين الحلقي cAMP وكذلك GMP، الكالسيوم، البروستاغلاندينات والليكوترونيات.

ينجم *الإسْهال Diarrhoea* عن فقدان التوازن بين الإفراز وعود الامْتِصاص للسوائل والكَهارِل؛ ثمة أسباب عديدة تتضمن العداوى بالكائنات الحية المعوية (التـــي تنبه الإفراز أو تسبب ضرراً في الامْتِصاص)، داء الأَمْعاء الالْتهابـــي وسوء امْتِصاص المغذيات الناجم عن المرض. يحدث على نحو شائع كذلك كتظاهرة لاضطراب حركية الأَمْعاء في غياب مرض واضح (راجع أدناه). قلّما ينجم الإسْهال عن أورام السبيل الهضمي المفرزة مثل الورم السرطاوي أو فيبوما Vipoma (ورم يفرز VIP: أي الببتيد المعوي الفعَّال في الأوعية).

نماذج حركية الأَمْعاء Motility patterns in the Bowel. قد يكون العامل الهام في الإسْهال فقدان التقلصات القِطَعِيَّة segmenting contractions الطبيعية الذي يؤخر إمرار المحتويات، وهكذا يكون لأي موجة تَمَعُّجية peristaltic تأثير دفعانـــي أكبر. تمزج التقلصات القِطَعية للعضلة الملساء المعوية محتويات الأَمْعاء. كثيراً ما يكون لدى المصابين بالإسْهال نشاط قِطَعي تلقائي في القولون السينـــي sigmoid أقل مما هو عند الأشخاص ذوي عادات معوية طبيعية، ويكون النشاط عند المصابين بالإمْساك أكبر. تنقص الأدوية المضادة للحركية من الإسْهال (راجع أدناه) بازدياد التَقَطُّع segmentation وتثبيط التَمَعُّج.

معالجة السوائل والكَهارِل
FLUID AND ELECTROLYTE TREATMENT

المعالجة بالإِمْهَاء الفَمَوي Oral rehydration therapy

(ORT) تكفي المعالجة بالإِمْهَاء الفَمَوي مع محلول غلوكوز كهرلي لمعالجة معظم نوب الإسْهال المائي الناتجة عن الْتِهاب المعدة والأَمْعاء الحاد. تُعد المعالجة بسيطة، فعَالة، رخيصة وسهلة الإعطاء لأجل الحالة المميتة المحتملة، يجب أن تكون المعالجة بالإِمْهَاء الفَمَوي ORT مرتبة كمعالجة متقدمة رئيسية. فهي تُعد فعَالة بسبب استمرار نقل الغلُوكُوز المُقْتَرِن مع الصوديوم أثناء الإسْهال وهكذا يعزز إعاضة الماء والكَهارِل المفقودة في البِراز.

أملاح الإِمْهَاء الفَمَوي (ORS) Oral rehydration salts: توصي منظمة الصحة العالمية WHO/ اليونيسف UNICEF بالتركيب التالي:

كلوريد الصوديوم 3.5 غرام/لتر

كلوريد البوتاسيوم	1.5 غرام/لتر
سيترات الصوديوم	2.9 غرام/لتر
غلوكوز لا مائي	20.0 غرام/لتر

يقدم هذا التركيب 90 ميلي مول/لتر من الصوديوم، 20 ميلي مول/لتر من البوتاسيوم، 80 ميلي مول/لتر من الكلوريد، 10 ميلي مول/لتر من السيترات، 111 ميلي مول/لتر من الغلُوكُوز (إجمالي الأوسمولية 311 ميلي مول/لتر).[9]

يوجد العديد من التركيبات الأخرى مع قليل من الصوديوم (راجع كتيب الوصفات الوطنية)[10].

سوف تفشل معالجة الإِمْهَاء بالأشربة اللاكحولية التجارية لوحدها بسبب محتواها المنخفض جداً من الصوديوم (عادة أقل من 4 ميلي مول /لتر). قد يستعاض الغلُوكُوز بركيزة أخرى مثل الغليسين glycine أو مسحوق الرز. إنَ أملاح الإِمْهَاء الفَمَوي التـي أساسها من *الحبوب cereal-based*، المعتمدة في الحقيقة على النشا Starch (لتنتج الغلُوكُوز) من مصادر عديدة (الرز، القمح، الذرة، البطاطس) تمتلك ميزة مكافحة الإسْهال بدرجة فعّالة أكبر من المُسْتَحْضَرات التـي أساسها من الغلُوكُوز glucose-based. قد يكون ذلك بسبب تخمر النشا غير القابل للهضم في القولون إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة، التـي تنبه الامْتِصاص القولونـي للصوديوم والماء. هكذا فإن كل أسرة في العالم تستطيع أن تجد المكونات الأساسية لمزيج الإِمْهَاء الفَمَوي الفعَال: وهي الحبوب مع الملح.

يمكن معالجة معظم الحالات على نحو كاف بالمثابرة الحريصة على المدخول الفموي، لكن يُعَد نفاد السوائل والكَهارِل خطيراً، خاصة عند الأطفال وقد يحتاج الأمر إلى إعاضة السوائل الوريدية في المستشفى. لا تعدُ الأدوية المضادة للحَرَكيّة antimotility ملائمة في الإِسْهال الوخيم عند الأطفال الصغار؛ إن أي تأثير هامشي قد تمتلكه من المحتمل أن يُعادل التأثيرات الضائرة الخطرة (انظر أدناه).

الأدوية المُضادة للإِسْهال
ANTIDIARRHOEAL DRUGS

ثمّة نمطان من الأدوية التـي غالباً ما تستعمل على شكل توليفة combination.

الأدوية المُضادة للحَرَكيّة Antimotility drugs

تفعل هذه الأدوية على عضلة الأمْعاء فتؤخر إمرار محتويات الأمْعاء مما يسمح بزمن أكبر لامْتِصاص الماء.

الكوديين Codeine، (عمره النصفي 3 ساعات) ينشط الكوديين المستقبلات الأفْيُونيّة المفعول في العضلات الملساء للأمعاء فينقص من التَمَعُّج ويزيد من التقلصات التَقَطُّعية. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول، كما قد يحدث الاعتماد (نادراً). يجب اجتنابه عند المرضى المصابين بالداء الرِتْجِي diverticular disease لأنه يُزيد من الضغط داخل اللمعة.

ديفينوكسيلات Diphenoxylate (عمره النصفي 3 ساعات) يرتبط بنيوياً مع البيتيدين ويؤثر في الأمْعاء بأسلوب مشابه للكوديين. يُقدَّم الدواء ممزوجاً مع جرعة مبتذلة trivial dose من الأتروبين (لمنع معاقرته) مثل co-phenotrope (Lomotil). قد يسبب الدواء الغثيان، القيء، الألم البطنـي والخمود في الجهاز العصبـي المركزي. يتبع الجرعة المفرطة من اللوموتيل Lomotil خمود تنفسي قد يكون خطيراً، قد يحدث لمدة 16ساعة بعد ابتلاع الدواء بسبب تأخر التفريغ المعدي.

لوبيراميد Loperamide (عمره النصفي 10 ساعات) يشبه بنيوياً الديفينوكسيلات. يبقى طرز فعله غامضاً ولكن يحدث اختلال دَفْعَانـي لمحتويات الأمْعاء بتأثيراته على العضلات الدائرية والطولانية المعوية الذي قد ينجم جزئياً على الأقل عن فعله على المُسْتَقْبلاَت الأفْيُونيّة المفْعول. قد يسبب اللوبيراميد غثياناً، قيئاً ومغصاً بطنياً. يبدو أن احتمال معاقرة الدواء منخفضة.

---

[9] تترافق المحاليل المنخفضة الصوديوم التـي تنقص الأوسمولية (250 ميلي مول/لتر) مع احتياج أقل لتسريب السوائل الوريدية غير الجدول، ومع حجم براز أقل أو قيء أقل، وقد تفضل الآن Hahn S et al 2001 British Medical Journal 323: 81-85.

[10] إن تركيبة منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأمم المتحدة للطفولة والأمومة تتضمن تركيزاً أعلى من الصوديوم، بحسب تركيز الصوديوم في البراز الإسهالي، لكن ربما تفضل التركيبات عالية الغلُوكُوز glucose ومنخفضة الصوديوم عند الرُضّع، الذين يفقدون كمية أقل من الصوديوم في برازهم.

تُناهض أفعَال الكودين، الديفينوكسيلات، واللوبيراميد بالنالوكسون naloxone.

تحذير Warning. ينبغي ألا تعطى الأدوية المُضادة للحَرَكيَّة لمعالجة الإسْهال الحاد عند الأطفال، ولاسيما الرضّع، أو المصابين بالداء المعوي الالْتهابـــي النشيط، لأن هناك خطر في التسبب بالعلّوص الشَلَليّ paralytic ileus، والخمود التنفسي عند الرضَع.

الأدوية التـــي تزيد مباشرة لزوجة محتويات الأمْعاء
Drugs that directly increase the viscosity of gut contents

الكاولين Kaolin والطباشير chalk هما من المساحيق المُمْتزة. تكون نجاعتهما العلاجية هامشية كما يظهر في حقيقة مشاركتهما مع دواء أفْيُونيّ المفعول. تفيد عوامل التشكُّل الكُتَلية مثل ispaghula والميثيل سيلُولوز والإسْطَرْقُوليَّة sterculia (راجع أعلاه) في الإسْهال الناتج عن الداء الرتّجي، ولأجل إنقاص سُوائِل الغائط عند مرضى فَغَر اللَّفائفيّ ileostomy وفَغْر القولون colostomy.

إسْهال المسافرين TRAVELLERS' DIARRHOEA

يُعد إسْهال المسافرين مألوفاً وقد اكتسب أسماء شعبية إقليمية: الخطوة 2 – الأزتية Aztec 2-step، مونتيزوما روفنج Montezuma's Revenge، Rangoon Runs، طوكيوتروتس Tokyo Trots، جيبـــي تومي Gyppy Tummy، هونغ كونغ دوغ Hong-Kong Dog، استوماك أنجليس Estomac Anglais والدار البيضاء Casablanca Crud، تشير جميعها إلى بعض الباحات areas التـــي تُعد خطيرة على الزائرين. يشير الاسم المكسيكي "إسْهال السياح turista" إلى الذين يعانون منه على نحو رئيسي.

تُعدُّ معظم الحالات مُعْدِيَة infective، وتتشارك نصف حالات الإسْهال التـــي تصيب الزائرين للبلدان المدارية وشبه المدارية مع سلالات من *الإشْريكيَّة القولونيَّة Escherichia coli* المُنْتِجة للذِّيفان المَعَويّ enterotoxigenic؛ تُعد الجراثيم الأخرى المُتَضمِّنة الشيغيلّة Shigella والسَّلْمونيلَة Salmonella، الفيروسات المُتَضمِّنة عائلة النورووك Norwalk family، والطفيليات (خاصة الجيارْديَّة اللَّمْبليَّة Giardia lamblia) مُتورطة أيضاً. بتمييز أنَ الانتقال يكون غالباً غير متغير عن طريق ابتلاع الطعام والماء الملوثين مما يشير إلى الطريقة الأكثر فعالية لإنقاص هذا الاختطار.

يمكن السيطرة على الإسْهال المائي الحاد عند *البالغين* بمحاليل الإمْهاءِ الفَمَوي وأحد الأدوية المضادة للحَرَكيَّة، على الرغم أنَ تطبل البطن في الحالات الخفيفة الذي يسببه هذا الدواء يُعد أقل قبولاً من البِراز الرخو. يدوم الإسْهال عادة لمدة 2 – 3 أيام، وقد يكون مزعجاً اجتماعياً، وإذا فشلت المعالجات العرضية، فسوف يكون الأمينوكينولون Amino-quinolon مثل السيبْرُوفلوكساسين ciprofloxacine 500 ميلي غرام مرتين يومياً فعالاً. إن استعمال مُضادّات المكروبات antimicrobials في إسْهال المسافرين لا يزال موضع جدل (راجع أدناه)، ولكن يُقدر معظم المُعانون التفريج الذي يحصلون عليه بقرص أو قرصين من الدواء.

لقد أظهرت المعالجة المُضادة للمكروبات الاتِّقائيّة prophylactic antimicrobial therapy إنقاصها لوقوع نوب الإسْهال، لكن استعمالها الروتينـــي يحمل اختطار إعاقة تشخيص العدوى الخطيرة. تكون القضية الأوسع هي إمكانية تَطْوير وانتشار كائنات حية تقاوم المُضاد الحيوي، لذلك فإن أي منافع فردية يجب أن تقارن مع الاختطار على المجتمع في المستقبل. يجب عدم استعمال مُضادات المكروبات إتقائياً في أكثر الحالات لكن السيبْرُوفلوكساسين (500 ميلي غرام مرة يومياً) قد يكون مبرراً عند الأفراد الذين يتوجب ابقاءهم بصحة جيدة عندما يسافرون لفترات قصيرة إلى الباحات العالية الاختطار.

الإسْهالات العَدْوَائيّة النوعية
SPECIFIC INFECTIVE DIARRHOEAS

تتوافر المعالجة الكيميائية من أجل كائنات حية نوعية معينة، مثل داء الأميبات، داء الجيارديا والحمى التيفية.

الإسْهال المحرض دوائياً
DRUG-INDUCED DIARRHOEA

تُعد مُضادُات المكروبات *antimicrobials* الأدوية الأكثر

شيوعاً التـــي تسبب الإسْهال ربما نتيجة تبديل النَبيت المعوي bowel flora. قد يكون مجالها من عدم مُلاءَمَة خفيفة، إلى تهديد الحياة المُرتبط مع المُضاد الحيوي (الْتهاب القولون الغشائي الكاذب)، الناجم عن استعمار الأمْعاء بالمِطَثِّيَّة العَسِيرَة *Clostridium difficile*. تصيب الحالة بصفة خاصة المرضى المسنين في المستشفى. إنّ الكليندامايسين clindamycin والجيل الثالث من السيفالوسبورينات أكثر عرضة لإحداث هذه المضاعفة، بينما لا تكون شائعة بمجموعات الكينولون والأمينوغليكوزيد. تكون المعالجة بالفانكوميسين vancomycin أو المترونيدازول metronidazole.

قد تسبب أيضاً مضادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم الإسْهال، كما تسببه مُضادات الالْتهاب اللاستيرويدية والليثيوم.

الإسْهال الإفرازي SECRETORY DIARRHOEAS

الأوكتريوتيد Octreotide، هو ببتيد تخليقي يُشاطر تماثل الحمض الأمينـــي مع السوماتوستاتين (راجع الفصل 37). فيثبط إطلاق الببتيدات التـــي تتواسط إفرازات هضمية معينة، وربما يستعمل للتفريج عن الإسْهال الناتج عن أورام سرطاوية carcinoid tumours والفيبوما vipomas.

داءُ الأَمْعاءِ الالْتِهابيّ

Inflammatory bowel disease

يصعب فهم إمراض داءُ الأمْعاءِ الالْتِهابي. قد تَكْتَنِفه آليات مناعية، وتتضمن المستضدات المحتملة الجراثيم المعوية والظهارة المعوية. لقد وصفت أيضاً شذوذات في الوسائط الالْتهابية؛ اُقترح وجود فقدان للتوازن بين سيتوكينات الطليعة الالْتهابية وسيتوكينات المُضادة للالْتهاب التـــي قد تُحدد الإستعداد susceptibility، مع ذلك فقد تكون الشذوذات المشاهدة ببساطة ثانوية للعملية المرضية.

تتضمن الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة الْتهاب القولون التَقَرُّحي وداء كرون *الأمينوساليسيلات aminosali-cylates والكورتيكوستيرويدات corticosteroids*. يكون طَرْز فعلها غامضاً. تمتلك أيضاً كابتات المناعة immunosu-ppressives الأخرى دوراً وقد أدت الدراسات الحديثة حول الآليات الالْتهابية إلى إدخال معالجات ابتكارية لتثبيط العملية الالْتهابية.

يجب في السَورات الحادة من داءُ الأمْعاء الالْتهابـــي استثناء العدوى المعدية المعوية دائماً بوساطة استجهار البراز Stool microscopy والزرع، واختبار ذيفان *المِطَثِّيَّة العَسِيرَة Clostridium difficile*. إنَ تدابير تصحيح فقر الدم، شذوذات السوائل والكَهارِل وتحسين الحالة التغذوية العامة تُعد أيضاً هامة. يجب استعمال مُضادات الإسْهال بحذر شديد في الْتهاب القولون النشيط، ويمنع استعمالها عندما يكون المرض وخيماً. فقد تسبب توسعاً قولونياً سمياً مع حدوث انثقاب perforation.

الْتهاب القولون التَقَرُّحي ULCERATIVE COLITIS

أمينوساليسيلات Aminosalicylate

تصون الأمينوساليسيلات الهدأة عند مرضى الْتهاب القولون التَقَرُّحي (النكس والتراجع يحدث بعامل واحد من ثلاثة)، وقد تستعمل أيضاً في معالجة النوب الحادة (قد يحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويدات).

السلفاسالازين SulfasaulazIne (ساليسيلازوسَلفابيريدين salicylazosulfapyridine، سالازوبيرين salazopyrin) يتكون من مركبين هما: السلفابيريدين وحمض 5-أمينوساليسيليك، يتصلان برابط الآزو Azo-bond. يصعب امْتصاص السَلْفاسالازين من الأمْعاء الدقيقة وتشطر الجراثيم القولونية رابط الآزو فتطلق أجزاء المُكون. إنّ الجزء الفعال علاجياً هو حمض 5- أمينوساليسيليك (5-ASA). يمتص السلفابيريدين جيداً، يُؤَستَل في الكبد ويفرغ في البول؛ ليس له فعل علاجي في الْتهاب القولون ولكنه يشارك في آلية توَلّد delivering حمض 5- أمينوساليسيليك في القولون.

يستعمل السَلْفاسالازين أيضـــاً كعامل مُحَــور للمرض a disease-modifying agent في الْتهاب المفصل الروماتويدي (راجع الفصل 10)، وقد أدخل السَلْفاسالازين بالأصل من أجل هذه الحالة في عام 1930. يتوفر كأقراص أو حقن شَرْجيَّة

احتباسية أو تحاميل.

تنتج التأثيرات الضائرة بشكل كبير من جزء السلفوناميد sulphonamide وتتضمن الصداع، التوعك، القهم، الغثيان والقيء؛ تُعد هذه التأثيرات متعلقة بالجرعة وشائعة عند المُوَسْتِلين البطيئين slow acetylators (للسلفوناميد). تتضمن التفاعلات الأرجية الطفح، الحمى والتهاب العقد اللمفية؛ قلّما تحدث قلة الكريات البيض وندرة المحببات. قد يصبح الذكور عقيمين نتيجة قلة النطاف ونقص تَحَرُّك النطاف sperm motility، يُعاكِس هذا إذا استُبْدل السالازوبيرين بالميسالازين mesalazine.

ميسالازين Mesalazine. إن المرضى غير المتحملين للسالازوبيرين يتحملون عادة الميسالازين، الذي يشكل حمض 5- أمينوساليسيليك (5-ASA). يمتص الميسالازين بسرعة وعلى نحو تام في الصائم العلوي، ويُحضَر بحسب تركيبات مختلفة بحيث تؤخر من إطلاقه. تُغلّف أقراص *أساكول Asacol* بالراتين resin، الذي يذوب فقط في باهاء 7 أو أعلى، مفضلاً بذلك إطلاقه في اللفائفي والقولون. يمتلك البنتاسا Pentasa إطلاق بطيء ولكن الباهاء ذات غلالة مستقلة بحيث يتحرر 5-ASA في السبيل المعدي المعوي. يدخل 5-ASA الدم وسرعان ما يصفى بالأستلة في الكبد ويفرغ من الكلية. إضافة إلى التركيبات الفموية، فإنَ الميسالازين يتوافر على شكل حُقَن شَرْجِيَّة.

تتضمن شاكلة profile التأثيرات الضائرة الغثيان، الألم البطنـــي، الإسْهال المائي (الذي قد يؤدي إلى التباس التشخيص عند المصابين بداء الأمْعاء الالْتهابـــي) والْتهاب الكلية الخلالي. يجب مُراقبة وظيفة الكلية بانتظام عند المرضى الذين يأخذون 5-ASA، خاصة المُسْتَحْضَرات ذات الإطلاق الكبير في الأمْعاء الدقيقة.

ثمّة مستحضران آخران من 5-ASA يؤخران على نحوٍ فعّال إطلاق الجزء النشيط حتـــى يصل المستحضر إلى القولون: **الأولسالازين Olsalazine** يتكون من جزئيتين من حمض 5-ASA مرتبطتين برابط الآزو، بينما **بالسالازيد Balsalazide** يتشكّل من جزئي واحد من حمض 5-ASA مرتبط برابط آزو إلى حامل خامل inert carrier. يتحرر 5-ASA بعد انشطار روابط الآزو بالجراثيم القولونية.

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

الحقن الشَرْجيَّة والتحاميل Enemas and suppositories. عندما يكون الْتهاب القولون التَقَرُّحي مُحدداً في *نصف القولون الأيسر*، فيمكن ضبط السَورات exacerbations التـــي لا تستجيب للأمينوساليسيلات لوحدها غالبا بالحُقَن الشَرْجيَّة للستيرويد. سوف تصل بالإعطاء الملائم إلى الثنية الطحالية ولأجل ذلك يجب أن يقوم المرضى بالاضطجاع لمدة 30 دقيقة بعد إدخال الحقنة الشَرْجيَّة. يبدو أن المُسْتَحْضَرات الرغوية الأساس foam-based تغطي مخاطية القولون بكفاءة أكثر من التركيبات المائية.

قد تكون الحقن الشَرْجيَّة الستيرويدية غير فعّالة عند المصابين بالمرض المحدود في بضع سنتـــي مترات القاصية من المستقيم، لأنها سوف تُؤتـــى إلى القطعة الملتهبة الدانيَة. تُعد تحاميل الستيرويد مُساعدة غالباً في هذه الحالة. إنَ المصابين بالْتهاب القولون القاصي يكونوا عُرْضةً لتحميل الغائط faecal loading فوق القطعة الملتهبة ويمكن أن يؤدي ذلك إلى إسْهال فائض overflow diarrhoea ويسيء للالْتهاب. يمكن كشف تحميل الغائط بصورة البطن الشعاعية المستقيمة وتعالج بالمُلَيِّنات؛ يُعد هذا التقديم المأمون للعملية الالْتهابية مقيداً إلى القولون القاصي. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للإسْهال مهما كان السبب لأنها قد تثير المشكلة. يجب التشجيع على تناول كميات كافية من الألياف الغذائية والسوائل، وقد تساعد عوامل البراز الكُتَلية في التحصين ضد تحميل الغائط.

الكورتيكوستيرويد المجموعي Systemic corticosteroid. يجب أن تعالج *النوب الوخيمة المعتدلة* من الْتهاب القولون التَقَرُّحي بالكورتيكوستيرويدات المجموعية، وعادة ما تكفي المُسْتَحْضَرات الفموية. إنَ من الأهمية إعطاء الدواء الكافي لَضبْط العملية الالْتهابية (الجرعة البدئية من البريدنيزولون 60 ميلي غرام يومياً). يجب أن تبدأ الاستجابة خلال 10 – 14 يوماً وإذا لم تبدأ فيجب أن يُدخل المريض إلى المستشفى لمعالجة أكثر تركيزاً تتضمن الكورتيكوستيرويد

وريدياً. يمكن تخفيض الجرعة على مدى 6 – 8 أسابيع حالما تتحقق الهدأة. يجب عدم فعل ذلك بسرعة كبيرة؛ إذ إنَّ تدابير الإنقاص السريع للجرعة المستعملة في معالجة الربو لا تكون ملائمة من أجل داء الأمْعاء الالْتِهابـي.

يجب *معالجة النوب الوخيمة* من الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي في المستشفى بالكورتيكوستيرويد وريدياً. إنَ الخطر الرئيسي هو توسع القولون السمي والانْثِقاب perforation، اللذان يمكن أن يحدثا على نحو مخاتل Insidiously. تفيد القياسات المنتظمة للطوق girth البطنـي وصورة البطن الشعاعية المستقيمة في رصد الاستجابة، التـي يجب أن تشاهد خلال 72 ساعة. إذا لم تكن هناك استجابة فإن تجربة السيكلوسبورين (انظر أدناه) قد تحرض الاستجابة. فيما عدا ذلك فإن المعالجة هي الإستئصال العاجل للقولون colectomy.

سيكلوسبورين Ciclosporin قد يحرض على الهدأة عند بعض المصابين بالْتِهاب القولون التَقَرُّحِي غير المستجيب إلى الكورتيكوستيرويد. يعطى الدواء بجرعة 2 – 4 ميلي غرام/ كيلو غرام وريدياً حتـى تتحقق الهدأة. يجب رصد وظيفة الكلية عن كثب لأن السيكلوسبورين سام للكلية (راجع الفصل 30). يُستبدل غالباً *بالآزوثيوبرين azothioprine* من أجل المعالجة المستديمة (انظر أدناه). يستعمل السيكلوسبورين فقط لتأخير الجراحة عند العديد من المرضى؛ سوف ينكس 50% من المرضى بعد سنة واحدة ويخضعون لاستئصال القولون.

يفاقم التدخين داء كرون Crohn، ولكنه يُحسن (على نحو شاذ) الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي. قد تقدم لُطاخات النيكوتين nicotine patches منفعةً في الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي لكن لا يُعد التأثير كبيراً بشكل كاف لتبرير استعمالاتها الروتينـية في التدبير العلاجي.

صِيانَة الهَدَأة Maintenance of remission

يمكن إنقاص الكورتيكوستيرويدات ببطء (راجع أعلاه) ويبدأ بالمعالجة المستديمة بالأمينوساليسيلات. إذا كان المرض معتمداً على الكورتيكوستيرويد، فقد يستعمل الآزاثيوبرين أو أي عامل آخر كابت للمناعة (انظر أدناه). تستطب الجراحة إذا فشلت المعالجة الطبية في مكافحة المرض أو تَرابط المرض مع تأثيرات ضائرة غير مقبولة.

داءُ كرون CROHN'S DISEASE

تعتمد المعالجة على مَقر المرض. يتشابه التدبير العلاجي لداء كرون *القولونـي* كثيراً مع الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي، أي بالأمينوساليسيلات والكورتيكوستيرويد. تُعد هذه الأدوية أقل قيمة في صيانة الهدأة في داء كرون مما هي في الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي، على الرغم من أنها تساعد على إنقاص نكس المرض في مَقرات المُفاغَرَات الجراحية surgical anastamoses. قلّما تفيد مستحضرات الحُقَن الشَرَجِيَّة الموضعية بسبب التوزع اللطخي patchy للالْتِهاب وتوفير المستقيم.

يستجيب، بطريقة مختلفة عن الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي، حوالي 50% من المصابين بداء كرون *للمترونيدازول* الذي يُعطى حتـى ثلاثة أشهر، على الرغم من التأثيرات الضائرة المتضمنة عدم تحمل الكحول، وإن اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن مثل هذه المعالجة المطولة غالباً ما يُقيّد استعماله. يفيد الدواء أيضاً في التحكم بداء الأمْعاء الدقيقة والمحيطة بالشرج perianal وينقص من وقوع نكس المفاغرات بعد الجراحة. قد تكون مضادات المكروبات الأخرى خاصة *السيبرفلوكساسين* فعَّالة أيضاً.

يصيب داء كرون crohn *الأمْعاء الدقيقة* على نحو معهود ناحية اللفائفي الأعوري ileocaecal، على الرغم من أنه قد يَكْتنف أي جزء من السبيل المعدي المعوي، نزولاً من الفم. يتعرض المصابون باكْتِناف involvement الأمْعاء الدقيقة لسوء التغذية المتواتر ومن الضروري تدخل طبيب اخْتِصَاصِيٍّ بالنُّظُمِ الغذائيَّة؛ قد يتطلب ذلك تغذية معوية أو تغذية بالحقن. يُعد تَخَلخل العظم شائعاً، خصوصاً إذا كان استهلاك الكورتيكوستيرويد عالياً.

إن السَلْفاسالازين والأولسالازين والبالسالازيد غير فعَالة في داء كرون في الأمْعاء الدقيقة لأن هذه الأدوية مصممة لكي تحرر 5-ASA في القولون. تطلق مستحضرات الميسالازين

Mesalazine الـ 5-ASA بدرجة مرتفعة في الأمْعاء وتضبط السَورات الخفيفة إلى المتوسطة من الداء اللفافي الأعوري عند حوالي 50% من المرضى، يُحتاج مع ذلك إلى جرعات عالية (2.4 Asacol غرام مقسمة على جرعات، Pentasa 2 غرام مرتين يومياً).

يحتاج *المرض الأكثر وخامة* للكورتيكوستيرويدات لتحريض الهدأة (بريدنيزولون 60 ميلي غرام/ يومياً حتـى تتحرض الهدأة، وتخفض الجرعة بمقدار 5 ميلي غرام/أسبوعياً). يستجيب حوالي 75% من المرضى. يُعَد البوديزونيد budes-onide كورتيكوستيرويداً فعولاً نشيطاً موضعياً، وهو بديل يمكن أن يعطى إما فموياً أو كحُقْن شَرْجيَّة. يُحضر المستحضر الفموي على شكل تركيبة ذات إطلاق آجل بحيث يُؤتـى الدواء إلى القولون الصاعد واللفائفي. يحدُّ الاستقلاب الشامل بالمرور الأولي في الكبد من التوافر المجموعي Systemic availability والتأثيرات الضائرة المحتملة. يفيد البوديزونيد في المعالجة الصائنة لحوالي 30% من المصابين بداء كرون المعتمدين على الستيرويد.

قد *تتطلب صيانة الهدأة* إضافة الآزاثيوبرين أو أي دواء آخر كابت للمناعة (راجع أدناه). يسهم تدخين التبغ بالتأكيد في النكس ويجب عدم تشجيعه بقوة.

قد يَتَسبَّب داء كرون بمُضاعَفات مثل تضيقات الأمْعاء، الناسور والخراجات داخل البطن. تُعد الجراحة ضرورية غالباً لكن قد تكون التضيقات قابلة للتوسيع بالبالون بالتنظير الداخلي ويمكن أن تنـزح الخراجات تحت المراقبة بالتصوير الشعاعي.

المعالجة الغذائية Dietary therapy

هناك بينة على أن النُّظُم الغذائيَّة السائلة liquid diets التـي تستند على الأحماض الأمينية (نظامٌ غذائيٌّ مُتَوَازِنُ العَناصِر elemental diet) أو على قَليلُ البِبْتيدات oligopeptides لمدة 4 – 6 أسابيع تكون فعالة مثل الكورتيكوستيرويدات في التحكم بداء كرون رغم أن النكس يُعد شائع عند توقف المعالجة. لا تكون المُسْتَحْضَرات المُتَوَازِنة العَناصِر سائغة بصفة خاصة وغالباً ما يجب إعطاؤها بوساطة الأنبوب الأنفي المعدي، الذي يكون غير شائع لدى المرضى. إنها تستحق المحاولة في الحالات المقاومة على الستيرويد، ويفضلها أطباء الأطفال بصفة خاصة الذين يحبذون اجتناب الستيرويد الكظري بسبب تأثيراته الضائرة على النمو growth.

أضْداد عامل النَخَر الوَرَمي

Antibodies of tumour necrosis factor (TNF)

يسبب عامل النَخَر الوَرَمي ألفا TNFα تنشيط الخلايا المناعية وإطلاق الوسائط الالْتهابية، لقد وجد أن مثبطات TNF، انفليكيسماب infliximab وايتانيرسبت etanercept (راجع الفصل 15) نافعة في داء كرون. سوف تحرض جرعة مفردة من مُضاد عامل النَخَر الوَرَمي ألفا anti -TNFα على الهدأة عند حوالي ثلث المصابين بداء كرون المقاوم على العلاجات الاعتيادية، مع تحسن الثلث الآخر. يبدو أن جرعة مفردة أخرى بعد 8 أسابيع تسبب هدأة ذات ديمومة أطول، تفيد هذه المعالجة أيضاً في علاج ناسور كرون. تتضمن التفاعلات الضائرة الصداع، الغثيان والتوعك؛ قد تؤدي التسريبات المتكررة بعد فترات مطولة (1 – 2 سنة) إلى تفاعلات فَرْطُ التَّحَسُّس hypersensitivity reactions. تبقى نجاعته واحتمال تأثيراته الضائرة في المعالجة المديدة (بما في ذلك تطور الخباثة) حتـى تتوطد. لا توجد بينة بأن الأضداد المضادة لعامل النَخَر الوَرَمي ألفا ذات فعالية في الْتِهاب القولون التَقَرُّحِي.

الأدوية الكابتة للمناعة Immunosuppressive drugs

آزاثيوبرين Azathioprine يُعَد فعالاً كعامل موفِر للستيرويد steroid sparing agent في المعالجة الصائنة لداء كرون، قد يسمح استعمال هذا الدواء حتـى 2 ميلي غرام/ كيلو غرام بسحب الكورتيكوستيرويد كله. يستعمل أيضاً للغاية نفسها في الْتِهاب القولون التَقَرُّحي على الرغم من أن البينة على نجاعته في هذا الاضطراب أقل إقناعاً. بما أن بدء فعل الآزاثيوبرين يتأخر حتـى 8 أسابيع، فهو غير فعَال في التحريض على الهدأة، وقد يؤدي إنقاص جرعة الستيرويد في الأسابيع الأولى من المعالجة الآزاثيوبرين إلى النكس. قد يسبب

الآزاثيوبرين كبت نقي العظم ويجب مراقبة العَدُّ الدموي blood count أسبوعياً لأجل الشهرين الأوليين من المعالجة وكل شهرين بعد ذلك طالما أُخذَ الدواء.

يتظاهر عدم تحمل الآزاثيوبرين بتوعك، انزعاج بطني وأحياناً بالحمّى. يحدث الْتهاب البنكرياس حتى 5%. عادة ما تنتج هذه التأثيرات بسبب سلسلة الإيميدازول الجانبية Imidazole side chain للجزيئة، وقد يكون *المركابتوبورين mercaptopurine* (وهو آزاثيوبرين بدون سلسلة جانبية) أفضل تحملاً وتتراوح جرعته ما بين 1 - 1.5 ميلي غرام/كغ.

السيكلوسبورين Ciclosporin. لا توجد بينة جيدة بأن السيكلوسبورين فعّالٌ في داء كرون.

الميثوتريكسات Methotrexate يمكن أن يساعد في ضبط نكس داء كرون غير المستجيب للكورتيكوستيرويد أو الآزاثيوبرين. وقد كان نافعاً أيضاً في الْتهاب القولون التقرُّحي. يتحدد استعماله القصير والطويل الأمد بشاكلة واسعة من التأثيرات الضائرة التي تتضمن كبت نقي العظم والتليف الرئوي والكبدي (راجع الفصل 10).

حالات أخرى Other conditions

الْتهاب القولون المجهري
MICROSCOPIC COLITIS

تتجلى هذه الحالات بالإسْهال: تكون مخاطية القولونية سليمة عيانياً ولكن هيستولوجياً قد يظهر إما ارتشاح لمفاوي في المخاطية (الْتهاب قولون لمفاوي) أو تليف تحت البطانة (الْتهاب قولون كولاجيني). تُحرض المعالجة بالأمينوساليسيلات على الهدأة بحوالي 50% وقد نحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويد.

سوءُ امْتصاص الأمْلاحِ الصفْراوِيَّة
BILE SALT MALABSORPTION

قد ينجم فشل عود امْتصاص اللفائفي ileum النهائي للأملاح الصفراوية عن داء كرون أو قطع اللفائفي، ويحدث عند العديد من المصابين بالْتهاب قولون مجهري. تسبب الأملاح الصفراوية في القولون *إسْهالاً* الذي يمكن أن يفرَّج بالكوليستيرامين Cholestyramine. تعاير الجرعة المطلوبة مقابل الأعراض، أما جرعة البدء فهي 8 غرامات مرتين يومياً. يمكن للكوليستيرامين أن يرتبط بالعديد من الأدوية وينقص توافرها البيولوجي Bioavailabity (راجع الفصل 7).

مُتَلازِمَةُ القولونِ المُتَهيِّج
IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS)

تصيب هذه الحالة 20% من السكان وهي السبب الأكثر شيوعاً للإحالة إلى طبيب الجهاز الهضمي. تتظاهر بضروب من الأعراض المعدية المعوية المتعددة التي تتضمن اضطراباً في عادات الأمْعاء (إمْساك، إسْهال أو كلاهما)، والألم والتطبل البطني. تتظاهر الأعراض المعدية المعوية العلوية بعسرة هضم لا تقرحية (راجع الفصل 31). تحدث جميع هذه الأعراض في غياب المرضيات الواضحة في السبيل المعدي المعوي، ومع ذلك فغالباً ما يكون لدى المصابين بمُتَلازِمَة القولونِ المُتَهيِّج IBS شذوذات في حركية الأمْعاء. تكون الملامح الأخرى للحالة فرط التحسس الحشوي؛ يمتلك المصابين بمُتَلازِمَة القولونِ المُتَهيِّج عتبات منخفضة لأجل الألم من التمدد القولوني المُحرض بنفخ البالونات الموضوعة في الأمْعاء. يطور نسبة من المرضى أعراض مُتَلازِمَة القولونِ المُتَهيِّج بعد نوبة الْتهاب المعدة والأمْعاء وأما حالات الكرب الانفعالي فهي عامل مُؤرِث هام. يُعد من الشائع تشاركها مع الباثولوجيا النفسية، مع القلق وأحياناً الاكتئاب.

إن الركن الأساسي في المعالجة بعد الاستقصاء الملائم هي طمأنة المريض بأن الاضطراب سليم تماماً وبأن المآل جيد. يجب أن يشجع المصابون بالإمْساك السائد على زيادة السوائل والألياف في نظامهم الغذائي. قد تؤدي النخالة غير المصنعة unprocessed bran إلى تطبل مزعج وأرياح وغالباً ما يكون العامل الكتلي مثل قشر قمح ispaghula أفضل تحملاً.

يمكن أن يعالج *الإسْهال* بدواء مُضاد للحركية مثل اللوبيراميد loperamide، وتصحح الجرعة بحسب الأعراض. تكون فُسفات الكوديين codeine phosphate فعالة على الرغم من أنها قد تسبب تهدئة.

تعطى مضادات التشنج Antispasmodic (انظر أدناه) من أجل *الألم البطنــي*، على الرغم من وجود بينة موضوعية قليلة لنجاعتها من التجارب السريرية ذات الشواهد. تتصاحب البيِّنة بمضاعفات متغيرة الطبيعة لأعراض متلازمة القولون المتهيج، ويكون لدى المرضى الذين يعانون من هذه المضاعفات معدل عال من الاستجابة للغُفل Placebo في هذه الحالة. ثمة صنفان رئيسيان من مضادات التشنج، الأدوية المُضادة للمُسكارين والأدوية المرخية للعضلات الملساء ذات التأثير المباشر.

الأدوية المُضادّة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

تُحصر هذه الأدوية الانتقال الكولينـــي المفعول في النهايات العصبية خلف العقد اللاودية وتسبب ارتخاء العضلات الملساء. قد تكون الأدوية المُضادة للمُسكارين التخليقية أي *الديسيكلومين dicyclomine والبروبانثلين propantheline* الأكثر فائدة في متلازمة القولون المتهيج، لكن نجاعتها العلاجية غالباً محدودة بسبب تأثيراتها الأخرى المضادة لفعل الكولين. يمنع استعمال هذه الأدوية عند المصابين بالزرق glaucoma والحالة البروستاتية، ويجب تفاديها في حال الجَزْر reflux المعدي المرئي.

المُرْخيات العَضَليَّةُ المَلْساء الأخرى
Other smooth muscle relaxants

الميبفيرين Mebeverine هو مشتق من الريزيربين reserpine الذي يمتلك تأثيراً مباشراً على نشاط العضلات القولونية، يظهر ذلك في فرط الحركية القولونية على وجه الخصوص. بما أنه لا يمتلك نشاطاً مُضاداً للمُسكارين، فهو لا يُعرض لحدوث تأثيرات غير مرغوبة مزعجة من هذه المجموعة من الأدوية.

ألفيرين Alverine وزيت النعنع الفلفلي peppermint oil يمتلكان أيضاً نشاطاً مرخياً للعضلات الملساء.

تنفع تجربة *الأميتريبتيلين amitryptiline* بجرعة منخفضة (10 – 25 ميلي غرام عند الليل) عند المرضى الذين لا يستجيبون لمضادات التشنج، وفي حال الترابط مع الاكتئاب فقد يساعد إعطاء الجرعات الاعتيادية منه أو من باقي مضادات الاكتئاب الأخرى. ثمّة مكان للمعالجة الاسترخائية relaxation therapy، المعالجة بالتنويم والمعالجة السلوكية المعرفية في حالات مختارة.

الداء الرتْجِي DIVERTICULAR DISEASE

يصيب الداء الرِتْجِي 5 – 10% من السكان في الغرب فوق عمر 45 عاماً؛ ويرتفع معدل الوقوع إلى 80% عند هؤلاء فوق عمر 80. إن سوء حركة القولون مع ازدياد الضغط داخل القولون، والقوت ذي الدرجة العالية من الكربوهيدرات النقية والفقيرة إلى الألياف الغذائية كلها عوامل ممرضة هامة. يعانـــي بعض المرضى من ألم بطنـــي ينجم من سوء الحركية بينما يبقى الأخرون عديمي الأعراض. تحدث العدوى في الرتج عند الأقلية، مما قد يؤهب للتمزق أو تشكّل الخراج.

يستجيب الداء الرِتْجِي المصحوب بالأعراض لزيادة الألياف الغذائية، وإضافة عامل برازي كتلي. تُساعد الأدوية المُضادة للتَشنُّج في التحكم بألم تَشنُّج القولون لكن الأدوية المُضادة للحركية تشجع على ركود stasis محتويات القولون، وتزيد الضغط داخل القولون، ويجب اجتنابها. يتطلب الْتِهابُ الرُّتج *diverticulitis* معالجة بمضادات المكروبات الواسعة الطيف لمدة 7 – 10 أيام (مثلاً السيبروفلوكساسين والمترونيدازول، أو الأمبيسلين، الجنتاميسين والمترونيدازول).

التحصين ضد سرطانة القولون
PROTECTION AGAINST COLON CARCINOMA

قد تطور أدوية معينة دوراً مُحصناً ضد سرطان القولون. يتبين السبب على أساس ملاحظة تعبير السيكلوأكسيجناز وهو النظير الإنزيمي COX-2 الذي يزداد في أورام القولون السرطانية، وفي داء السليلات الغدومي adenomatous polyposis العائلي وهو حالة محتملة الخباثة. توحي البينة بأن الأسبرين وباقي مضادات الالْتِهابات اللاستيرويدية قد تمارس أثراً مُحصناً من خلال تثبيطها لهذا الإنزيم؛ قد تكون الجُرْعَة المُحَصِّنة protective dose من الأسبرين أعلى من تلك المستعملة في المرض القلبـــي الوعائي، ولا بدَّ من المقارنة الواضحة بين المنافع مقابل الاختطارات الناتجة عن المضاعفات، على نحو خاص النـــزف المعدي المعوي. قد تمتلك مُثبطات

COX-2 الانتقائية ميزة في هذه الحالة.

الشَقّ الشَرْجيّ ANAL FISSURE

إن الشقوق الشَرْجيَّة مؤلمة بشدة نتيجة تشنج المصرَّة sphincter. استعملت المراهم المخدِّرة والعوامل الملينة للبراز كثيراً مع الجراحة (بضع المصرة الجانبـي الداخلي) للإصابات الوخيمة، لكن قد يسبب هذا الإجراء سلس البراز نتيجة لفقدان التحكم بالمصرة. يكون البديل بالتطبيق الموضعي للنترات nitrate الذي يؤدي لإلتئام ثلثي الشقوق الشَرْجيَّة. يجب تخفيف المُستَحْضَرات إلى 0.2% إذ إن مثل هذا الاستعمال قد يتصاحب مع الصداع كمضاعفة؛ قد يتطور التحمل. أظهر الحقن داخل المصرة لذِيفَان الوَشيقيَّة botulinum toxin أيضاً فعالية في الشَق الشَرْجيّ.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Almroth S, Latham M C 1995 Rational home management of diarrhoea. Lancet 345: 709–711

Eastwood M 1995 The dilemma of laxative abuse. Lancet 346: 1115

Farrell R J, Reppercorn M A 2002 Ulcerative colitis. Lancet 359: 331–340

Ferzoco L B et al 1998 Acute diverticulitis. New England Journal of Medicine 338: 1521–1526

Goyal R K, Hirano I 1996 The enteric nervous system. New England Journal of Medicine 334: 1106–1115

Horwitz B J, Fisher R S 2001 The irritable bowel syndrome. New England Journal of Medicine 344: 1846–1850

Janne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. New England Journal of Medicine 342: 1960–1968

Madoff R D 1998 Pharmacologic therapy for anal fissure. New England Journal of Medicine 338: 257

Midgley R, Kerr D 1999 Colorectal cancer. Lancet 353: 391–399

Podolsky D K 2002 Inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine 347: 417–430

Rabbani G H 2000 The search for a better oral rehydration solution for cholera. New England Journal of Medicine 342: 345–347

Schiller L R 2000 Pathogenesis and treatment of microscopic-colitis syndrome. Lancet 355: 1198–1199

Talky N J, Spiller R 2002 Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet 360: 555–564

Wright N, Scott B 1997 Dietary treatment of active Crohn's disease. British Medical Journal 314: 454–455

33

الكَبِد، السَّبيل الصَّفْراوِيّ، البَنكرِياس

Liver, biliary tract, pancreas

الملخص

يعدُ الكَبِد العضو الأهمّ حيث تتعدّل فيه الأدوية بنيوياً. قد تكون بعض المُستَقلَبات الناتجة عاطلة بيولوجياً، بعضها فعّال وبعضها الآخر سام (راجع الفصل 7). يتعرض الكَبِد إلى تراكيز عالية من الأدوية أكثر من معظم الأعضاء لأن معظم الأدوية تعطى فموياً وتمتص من السَّبيل المعدي المعوي. وهكذا يجب أن تمر الجرعة كاملة عبر الكَبِد لتصل إلى الدوران المجموعي.

ولهذا السبب يكون الكَبِد هدفاً سريع التأثر للإصابة بالمواد الكيميائية والأدوية، ويُعد اضطراب الوظيفة الكَبِدية سبباً هاماً لشذوذ إيداء Handling الدواء والاستجابة.

الأدوية والكَبِد

- تبدلات الديناميكيا الدوائية والحرائك الدوائية
- وصف العلاج في المرض الكَبِدي
- الضرر الكَبِدي المُحَرّض دوائياً
- مظاهر المعالجة

الأملاح الصَّفْراوِيّة والحصيات الصَّفْراوِيّة

البَنكرِياس والأدوية

آثار المرض الكَبِدي Effects of liver disease

تبدلات الديناميكيا الدوائية في المرض الكَبِدي
PHARMACODYNAMIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يُظهر المصابون بمرض كبدي وخيم شذوذاً مميزاً في استجابة العضو الانتهائي تجاه الأدوية. مثال ذلك:

- تزداد حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه الأفيونات Opioids، المهدئات والأدوية المضادة للصرع.
- يزداد تأثير مُضادات التخثر الفموية بسبب اختلال عامل التخثر التخليقي.
- يتبدل توازن السوائل والكهارل. قد يكون احتباس الصُّوديوم أسهل بمُضادات الالتهاب اللاستيرويدية أو الكورتيكوستيرويدات؛ تصبح الوذمة والحبن أكثر مقاومة لمفعول المدرات البولية.

تبدلات الحرائك الدوائية في المرض الكَبِدي
PHARMACOKINETIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يمتلك الكَبِد مدخراً استقلابياً كبيراً، ولا تحدث تبدلات هامة في إيداء الدواء إلا عندما يصبح المرض غير معاوض. يؤثر المرض الكَبِدي المتني Parenchymal مثل المرض الكَبِدي الفيروسي المزمن أو الكحولي، على النشاط الإنْزيمي الاستقلابي الكَبِدي للدواء أكثر من حالات الركودة الصَّفْراوِيّة الأولية مثل التَشَمُّع الصَّفْراوِيّ الأولي، ومع ذلك فسوف تختل فيما بعد تصفية الأدوية التي تطرح أساساً عن طريق الإفْراغ الصَّفْراوِيّ.

تؤدي إصابة الخلايا الكَبِدية (السمية، مرض مُعْدي infectious) إلى نقص نشاط الإنْزيمات المستقلبة للدواء، الذي يعكس تناقص التصفية البلازمية للأدوية التي استُقْلِبَتْ. ثمة اختلاف كبير بين المرضى، وغالباً ما يتراكب مع الأشخاص السليمين.

جريان الدم الكَبِدي والاستقلاب
HEPATIC BLOOD FLOW AND METABOLISM

تحدث تبدلات معقدة في الجريان الدموي أثناء المرض الكَبدي. تزداد المقاومة تجاه جريان الدم البابـي الكَبدي في التَشَمُّع، وتُنْقِص التحويلات البابية الجموعية وداخل الكَبدية من إيتاء Delivery الدواء إلى الخلايا الكَبدية.

يتعلق طراز التبدُّل الناجم عن المرض بالطريقة التـي يعالج بها الكَبد السليم كل دواء وثمّة صنفان عامّان هما:

- *الأدوية التـي تستقلب بسرعة وذات الاسْتِخْلَاص العالي بمرور مفرد عبر الكَبد.* *highly extracted* تتحدد تصفية clearance مثل هذه المركبات على نحو طبيعي *بالجريان الدموي الكَبدي* ولكن في حالة مرض كَبدي وخيم يُستخلص قسم صغير من الدواء من الدم حيث أنه يمر عبر الكَبد نتيجة ضعف وظيفة الخلايا الكَبدية، وتسمح التحويلات البابية الجموعية Portasystemic لنسبة من الدم أن تتجاوز الكَبد إجمالاً. لذا يكون التغير السائد في حرائك الأدوية التـي تعطى فموياً بأن *يزداد توافرها الجموعي Systemic availabitity*. لذلك يجب أن تكون الجرعات الأولية لتلك الأدوية والجرعات المُداوَمَة Maintenance doses أقل من المعتاد. عندما تكون وظيفة الكَبد عليلة بدرجة وخيمة فإن العمر النصفي للأدوية في هذا الصنف قد يطول أيضاً.
- *الأدوية التـي تستقلب ببطء وذات الاستخلاص الضعيف بمرور مفرد عبر الكَبد.* إنّ العامل الذي يحدد سرعة إطراح هذا النمط من الدواء هو السعة الاسْتِقْلابِيَّة Metabolic capacity، ويكون التبدل الرئيسي الناجم عن المرض الكَبدي هو بإطالة العمر النصفي $t_{1/2}$. لذلك فقد نحتاج الى تطويل الفترة بين جرعات هذه الأدوية، ويزداد زمن الوصول إلى تركيز الحالة الثابتة steady state في البلازما (خمسة أعمار نصفية: $t_{1/2} \times 5$).

بروتين البلازما الرابط للدواء
PLASMA PROTEIN-BINDING OF DRUG

ينقص ارتباط الأدوية مع الألبومين عندما تنخفض التراكيز البلازمية للألبومين نتيجة تخليق معيب. بالإضافة لذلك، فإن المواد الداخلية المنشأ المنتجة بالمرض الكَبدي قد تزيح أدويةً من مقرّات ترابطها ببروتين البلازما. تقدم هذه التبدلات نطاقاً لتعزيز النشاط البيولوجي للأدوية، لكن ذلك يعدُّ هاماً فقط للأدوية ذات الارتباط الشامل مع البروتين (> 90%).

اعتبارات أخرى OTHER CONSIDERATIONS

يترابط المرض الكَبدي الوخيم اللامُعاوض decompensated عند المصابين بعلة كلوية عادة مع عواقب واضحة لتلك الأدوية التـي تطرح بدرجة سائدة عن طريق الكلية. إذ يجب ترشيد الجرعة، عند وجود المرافق، من خلال رصد التركيز البلازمي، ومثال ذلك الثيوفيلين theophylline، والليدوكاين lidocain والفنيتوين phenytoin.

إن هذه التبدلات في الاستجابة الدوائية (على نحو خاص) وفي الاستعداد disposition تؤثر في الوصف، كما هو وارد فيما يلي.

وصف العلاج للمصابين بمرض كبدي
Prescribing for patients with liver disease

إذا كان المرض الكَبدي ثابتاً ومُعاوَضاً على نحو جيد، فإن وصف معظم الأدوية يكون مأموناً safe. يجب إجراء رعاية خاصة عند وجود بيِّنة على ما يلي:

- اختلال الوظيفة الكَبدية التخليقية (نقص ألبومين الدم، اختلال تخثر الدم)
- الاعتلال الدماغي الكَبدي الحالي أو الحديث
- احتباس السوائل و/أو الاختلال الكلوي
- الأدوية ذات
  - الاستخلاص الكَبدي العالي
  - الترابط العالي مع البروتين
  - النسبة ratio العلاجية المنخفضة
  - التأثير المُخمد للجهاز العصبـي المركزي.

عندما يخضع الدواء للاستقلاب الكَبدي بدرجة مُعْتَدِلة

significant، فيكون الأسلوب المناسب هو إنقاص الجرعة إلى 25 – 50% من الجرعة الطبيعية ومراقبة الاستجابة بعناية. وفيما يلي تعليقات على أمثلة نوعية:

مخمّدات الجهاز العصبـي المركزي CNS depressants. يجب اجتناب المهدئات والأدوية المضادة للاكتئاب ومُضادات الصرع، أو استعمالها بحرص كبير عند المصابين بمرض كبدي متقدم، لاسيّما المصابين باعتلال دماغي كبدي حالي أو حديث. إن تعزيز حساسية الجهاز العصبـي المركزي تجاه تلك الأدوية موثق على نحو جيد ويضاف إلى التبدلات في الحرائك الدوائية. إن معالجة مرضى الامتناع عن الكحول المصابين بمرض كبدي مؤكد established باستعمال كلورميثيازول Chlormethiazole يعدُ خطيراً، خاصة بالاعطاء الوريدي. يجب ألا تعطى جرعات كبيرة أولية لضبط الهياج agitation لأن هذا الدواء، الذي يمتلك في الحالة الطبيعية استخلاصاً كبدياً عالياً، يمكن أن يتراكم بسهولة ليصل إلى تراكيز سمية. لذا يفضل الكلورديازوبوكسيد Chlordiazo-poxide.

المُسكنات Analgesics قد تورِّث الأفيونيات opiates اعتلالاً دماغياً كبدياً عند المصابين بمرض كبدي لا مُعاوَض. إذا كان التحكم بالألم التالي للجراحة مطلوباً، فيجب إنقاص الجرعات إلى 25 – 50% من الجرعات الطبيعية. يجب اجتناب التسريب الوريدي الثابت حتـى لا يصاب المريض بفرط الجرعة على نحو مخاتل insidiously. يمكن أن يورِّث الكودين codeine اعتلالاً دماغياً كبدياً بتأثيره المحدث للإمساك فقط. قد يفاقم الأسبرين وباقي مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs اختلال وظيفة الكلية واحتباس السوائل من خلال تثبيط تخليق البروستاغلاندين وقد تورِّث نـزفاً معدياً معوياً.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovasular drugs. البروبرانولول Propranolol (للوقاية من نزف دَوالِيُّ المَنْشَأ variceal) والمدُرات البولية Diuretics (لمعالجة الحَبَن ascites)، انظر أدناه.

الجهاز المَعِدِيُّ المِعَوِيّ Gastrointestinal system. ربّما تؤرِّث مُضادات الحُموضَة التـي تحتوي كميات كبيرة من الصُّوديوم احتباس السوائل وتسبب الحَبَن. تسبب المُستَحْضَرات المرتكزة على الألومينيوم والكالسيوم إمساكاً وقد تُورِّث اعتلالاً دماغياً كبدياً، مثلما يحدث باستعمال الأدوية المُضادة للحركية antimotility.

المُستَحْضَرات الهرمونية Hormone preparations. يجب مراقبة استعمال موانع الحمل بحرص عند المصابين بمرض كبدي ركودي صفراوي، لأنها قد تفاقم اليرقان؛ يسبب الاستعمال المستمر لموانع الحمل الفموية خلال نوبة التهاب الكَبِد الحاد التأثير نفسه. تمتلك المُستَحْضَرات المنخفضة الإستروجين اختطاراً أقل من هذه المضاعفات.

الضرر الكَبِدي المحرَّض دوائياً

Drug-induced liver damage

إن طيف الشذوذات الكَبِدية الناتجة عن الأدوية واسع، ويتضمن مجالاً كاملاً من الآفات الكَبِدية من أسباب أخرى. لقد صُنِّفت الآثار الضائرة الكَبِدية في مكان آخر من هذا الكتاب (راجع الفصل 18) وتتضمن ما يلي:

النمط TYPE A (المزُاد Augmented)

تحدث الإصابة الكَبِدية أو الشذوذ الوظيفي عندما تزداد جرعة بعض الأدوية، مما يسبب:

- *تداخلاً مع استقلاب البيليروبين وإفْراغه.* يتَّحرض اليرقان انتقائياً مع أو بدون اضطرابات صغرى في اختبارات وظائف الكَبِد الأخرى؛ عادة ما يحدث الشفاء بإيقاف الدواء. مثال ذلك:
- الستيرويدات المتبادلة على الكربون 17 ألفا C-17α تضعف إفْراغ البيليروبين في القنيوات الكَبِدية؛ يكون الإحصار كيميائياً حيوياً وليس ميكانيكياً. يتضمن ذلك الستيرويدات الابتنائية التخليقية والإستروجينات المستعملة كموانع حمل فموية؛ يُعد اليرقان الناتج عن الحالة الأخيرة نادراً بالمُستَحْضَرات المنخفضة الجرعة لذا تكون مفضلة.
- الريفامبيسين Rifampicin يُحلّ في قبط الكَبِد وإفْراغه

للبيليروبين؛ قد يرتفع بيليروبين البلازما المقترن واللامقترن خلال 2 – 3 أسابيع من الجرعة.

- حمض الفوسيديك Fusidic acid يتدخل مع إفْراغ البيليروبين مسبباً فرط بيليروبين الدم المقترن، لاسيّما عند المصابين بالإنتان Sepsis.
- *النخر المركزي الفُصيصي* centrilobular nicrosis الناتج عن إنتاج مُستَقْلَبات تفاعلية من جرعة مفرطة من الباراستيامول وأيضاً من رباعي *كلوريد الكربون* *Carbon tetrachloride* (المستعمل في التنظيف الجاف) ومواد كيميائية غير طبية أخرى.
- نخر الخلايا الكَبدية بالساليسيلات Salicylates، خاصة عند المصابين بأدواء الكولاجين عندما يعطى أكثر من 2 غرام يومياً.
- *تبدلات دهنية* في الخلايا الكَبدية وفشل كبدي بالجرعات العالية من التتراسكينات Tetracyclines؛ يمكن اجتناب ذلك إذا أعطيت جرعة أقل من 2 غرام فموياً وأقل من 1 غرام وريدياً.

النمط TYPE B (العجيب Bizzare)

يمكن أن تسبب بعض الأدوية ضرراً كبدياً بجرعاتها العلاجية، مع أن وقوع الضرر الكَبدي منخفض جداً بالجرعة الوحيدة. قد يَكْتَنِف الإمْراض pathogenesis تنبيه السُبُل الاستِقْلابية metabolic pathways التـي تؤدي إلى إنتاج مُستَقْلَبات تفاعلية سامة كبدية. كذلك قد تَكْتَنِف بعض التفاعلات آليات مناعية موجهة ضد مُستَضِدّات antigens الخلية الكَبدية المعدلة لاستقلاب الدواء. تتضمن هذه النماذج ما يلي:

- *نخر الخلايا الكَبدية الحاد*. يختلف هذا التفاعل من كونه اضطراباً عابراً لاختبارات الوظيفة الكَبدية إلى التهاب كبد حاد. يمكن أن يُحرَّض بالعديد من الأدوية التـي تشمل أدوية البَنْج العام general anaesthetics (هالُوثان halothane)، مُضادات الصرع (كَرْبامازيبين carbama-zepine، الفنيتوين phenytion، فالبرواتُ الصُّوديوم sodium valproate، الفينوباربيتال phenobarbital)، مُضادات الاكتئاب (مثبطات MAO)، الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (اندوميثاسين indomethacin، ايبوبروفين ibuprfen)، مُضادات المكروبات (إيزوينازيد، سلفوناميدات، نتروفورانتوين) والأدوية القلبية الوعائية (ميثيل دوبا، هيدرالازين).
- *التهاب كبدي ركودي صفراوي*، يحدث ما يشبه اليرقان الإنسدادي مع مكون متغير من ضرر الخلية الكَبدية. يترابط هذا الطِّراز بصفة خاصة مع الفينوثيازين phenothiazine المضاد للذهان، خاصة كُلوربرُومازين chlorpromazine. يحدث اليرقان عموماً خلال الشهر الأول من المعالجة، قد يكون البدء مخاتلاً أو حاداً مع ألم بطنـي، وقد يتزامن مع ملامح توحي بالأرجية (راجع أعلاه). عادة ما يحدث الشفاء لكن أحياناً قد تتطور صورة تُماثِل التَشَمُّع الصَّفْراوِيّ الأولي (راجع أعلاه). قد يحدث أيضاً التهاب كبد ركودي صَّفْراوِيّ بالأدوية المضادة للسكري (تولبوتاميد tolbutamide، غليبينكلاميد glibenclamide، كربيمامازول carbimazole، كلوربروباميد chlorpropamide).

النمط TYPE C (الاستعمال المستمر Continued use)

- *قد تتطور أورام كبدية حميدة* عندما تُستعمل ستيرويدات الغدة التناسلية المتبادلة على الكربون 17 ألفا C17-α (مثل الستيرُويدات الابْتِنائيَّة anabolic steroids عادة بجرعتها العالية، وموانع الحمل الفموية) لأكثر من خمس سنوات؛ يزداد اختطار سرطانة الخلية الكَبدية أيضاً، على الرغم من أن الاختطار المطلق لكلا المُضَاعَفَتين منخفض جداً. تكون هذه الأورام الكَبدية ذات تُوَعِّية عالية highly vascular وقد تسبب النُكس أو الألم البطنـي الحاد إذا تمزقت أو نزفت.
- قد يتطور *التهاب كَبد مزمن نشيط* بالاستعمال المطول للميثيل دوبا، الإيزويناوزيد، الدانْترولِين dantrolene والنتروفورانتوين.
- قد ينتج *تليف أو تشمع الكَبد* عن الاستعمال العلاجي

للميثوتريكسات، كما في الصدفية؛ يُقلَل الاختطار في الحالة الأخيرة بإعطاء جرعة كبيرة أسبوعياً بدلاً من جرعة يومية صغيرة وبرصد الترقي من خلال خزعة من الكَبِد بعد كل 1.5 – 2 غرام من الميثُوتريكْسات methotrexate. قد يؤدي التعرض المزمن للأميودارون amiodarone إلى التَشَمُّع؛ يمكن أن يسبب هذا الدواء أيضاً صورة شبيهة بالتهاب الكَبِد الكحولي.

التشخيص والتدبير العلاجي للإصابَة الكَبِدية المحرضة دوائياً

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY

- ضع إمكانية حدوث ذلك بالحسبان دوماً. خذ بحرص *القصة الدوائية Drug history*، التــي تتضمن الأدوية المُتاحَة بدُون وَصْفَة OTC وعلاجات الطب البديل المتمم.
- يجب استبعاد *السببيات* الفيروسية لالتهاب الكَبِد عند المرضى.
- يجب أن تفرق *آفات الركود الصَّفْراويّ*، التــي قد تبرأ resolve ببطء بسحب الدواء، عن الأسباب الأخرى لليرقان الانسدادي، بشكليه داخل الكَبِد وخارج الكَبِد.
- قد يُسبب *مرض الكَبِد المستبطن التباساً تشخيصياً*، مثل المريض الكحولي الذي يتناول أدوية مُضادّة للسُّل antituberculosis. يُعد من الحكمة قياس اختبارات الكَبِد قبل البدء بالمعالجة بأي دواء موثق باحتمال سميته للكبد.
- إنّ خزعة الكَبِد محدودة الاستعمال في التشخيص، على الرغم من أن ملامح معينة، مثل الارتشاح اليوزينــي eosinophil، قد تُقَدِّم كمؤشر لمرض كبدي مُحرض دوائياً.
- إنّ التحدي التشخيصي ذو خطورة قصوى من أجل التفاعلات الكَبِدية لأنه قد يؤرِّث فشلاً كبدياً خاطفاً؛ تكون الإجراءات أسلم في التفاعلات الركودية الصَّفْراويّة.
- يُفيد رصد اختبارات وظائف الكَبِد في الأسابيع المبكرة من المعالجة في كشف التفاعل الوشيك لبعض الأدوية مثل الإيزونيازيد isoniazid. غالباً ما تتحدد الشذوذات الصغيرة (الإنْزِيمات الناقلة للأمين المصلية أقل مرتين من الطبيعي) ذاتياً ويمكن أن يرصد الترقي progress. أما ارتفاع الإنْزِيمات أكثر من ثلاثة أضعاف فيجب أن يكون داعية لسحب الدواء، حتــى إذا كان المريض عديم الأعراض.

مُضاعفات التَشَمُّع

COMPLICATIONS OF CIRRHOSIS

نزف الدَوالي Variceal bleeding

الدَوالِي هي مُفاغرات anastamoses متوسعة بين الجهاز البابــي والجهاز الوريدي المجموعي التــي تشكّل محاولة لتخفيف ضغط الجهاز الوريدي البابــي عندما يخضع الضغط لارتفاع مستمر. تتعرض الدوالي الموجودة أسفل المريء أو في جسم المعدة للتمزق لأنها ذات جدر رقيقة وتتوضع بالضبط تحت المخاطية.

يُعدّ ضَغْطُ الوَرِيدِ الباب تابعاً للمقاومة في الجهاز الوريدي البابــي *وجريان* الدم فيه. تزداد المقاومة الوريدية البابية في التَشَمُّع، ويزداد تدفق الدم بتوسع الأوعية الحشوي، ويرتفع نتاج القلب. قد يزداد نــزف الدوالي عندما يرتفع مدروج الضغط بين الجهاز البابــي والجهاز الوريدي المجموعي أكثرمن 12 ميلي متر زئبق.

ينــزف 50% من المصابين بارتفاع الضغط البابــي من دوالي المريء أو المعدة ويموت نصفهم من مضاعفات النــزف الأول. يجب أن يُصحح نقص حجم الدم بفاسحات البلازما plasma expanders ونقل الدم. تكون الإنْتانات spesis شائعة؛ يرتفع وقوعها من 20% خلال 48 ساعة إلى أكثر من 60% خلال 7 أيام ويجب إعطاء التَوْقِيَة بمُضادّ المكروبات antimicrobial prophylaxis بالسيبروفلوكساسين (1 غرام/ يوم). سوف يتوقف حوالي 70% عن النــزف تلقائياً. لكن قد يصاب أكثر من نصفهم بإعادة النــزف خلال 10 أيام.

نزف الدوالي الحاد Acute variceal bleeding

يَكْتَنِف التدبير العلاجي تدابير موجهة نحو الدوالي وكذلك لإنقاص الضَغْط الوَرِيدِ البابِي بطرق دوائية وإجراءات تحويلة الدم shunting.

معالجة الدوالي مباشرة Direct treatment of varices

بالتنظير الداخلي هي المُفَضَّلة. *إنَ الربط الشريطي Band ligation*، الذي تكون فيه الدوالي مخنوقة strangulated بتطبيق أشرطة مَرِنة elastic bands صغيرة له مضاعَفَات أقل من المُعالَجَة بالتَّصْليب *seclerotherapy*، التـي تَكْتَنِف حقن مادة مصلبة sclerosant داخل الدوالي وحولها لكن قد تؤدي إلى التهاب مريئي أو تضيُّق أو انصمام بالمادة المصلّبة. يُسيطَر على النــزف بكلا الطريقتين عند حوالي 90% من المرضى، وتنقص عودة النــزف إذا جرى توليف هذه المعالجة المباشرة مع إنقاص الضغط البابــي (انظر أدناه).

يمكن أن يطبق الضغط المباشر على الدوالي بغرز أنبوب قابل للنفخ ثلاثي اللمعة triple-lumen (سنغستاكين Sengstaken) الذي يتاخم abuts المَوصل المعدي المريئي ويضبط النــزف بحوالي 90%؛ تشيع عودة النــزف عندما يسحب الأنبوب وقد يترافق استعماله بحدوث الرشَف aspiration أو التقرح المريئي أو الانثقاب.

إنقاص ضَغْط الوَريد البابِيّ Reduction of portal pressure. إنَ الفازوبرسين vasoperssin (الهُرْمُونُ المُضادُّ لإدْرَارِ البَوْل، راجع الفصل 37)، بالإضافة إلى فعله على القنوات الجامعة الكلوية (من خلال مستقبلات V_2)، يُضَيِّق العضلات الملساء (مستقبلات V_1) في الجهاز القلبــي الوعائي (لذلك سمي بهذا الاسم)، ولاسيّما في الأوعية الدموية الحشوية، حيث يُنقص جريان الدم في الجهاز الوريدي البابــي. لسوء الحظ، فقد يحدث تضيق الأوعية التاجية، وهنا يتوجب سحب المعالجة عند حوالي 20% من المرضى بسبب إقفار العضلة القلبية. ينقص ثُلاثِيّ نِتْراتِ الغليسيريل Glyceryl trinitrate (بطريق الأدمة، تحت اللسان، أو وريدياً) من الاختطار القلبــي ومن ميزاته الأخرى، أنه ينقص المقاومة الوريدية البابية الضغط البابــي.

يُصفى الفازوبرسين بسرعة من الدوران ويجب أن يعطى تسريباً وريدياً مستمراً. يفضل الآن مُضاهئه *التخليقي terlipressin* (فازوبرسين - ثلاثي غليسيريل - الليزين). تتحول هذه الطليعة الدوائية (أو سَليفَة الهُرْمون hormogen) في الأحياء إلى *الليزين فازوبرسين* الفعّال في الأوعية والذي يمتلك نشاطاً بيولوجياً لمدة 3 - 4 ساعات، وهو فعّال بحقن البلعة bolus كل 4 ساعات، وعادة لمدة 48 - 72 ساعة. يُعد علاجاً مساعداً مفيداً للتنظير الداخلي وينقص من عود النــزف.

ينقص *السوماتوستاتين* ومضاهئه التخليقي *الأوكتريوتيد octreotide* الضغط الوريدي البابــي بإنقاصهما جريان الدم الحشوي. يتميز الأوكتريوتيد بمدة فعل أطول إذ يمكن إعطائه كبلعة حقن bolus injection بديلاً عن التسريب الوريدي الثابت الذي يحتاج إليه السوماتوستاتين. يمكن استعماله كبديل عن التيرليبرسين، يمتلك نجاعةً ودواعي استعمال مُشابَهَة.

يحتاج المرضى الذين يستمرون بالنــزف على الرغم من الإجراءات السابقة إلى الجراحة (ربط أو قَطّ transection الدوالي) أو وضع استنت stent (واقية الطعم، دعامة) بين فروع أوردة وريد الباب داخل الكَبِد والأوردة (المجموعية) الكَبِدية تحت المراقبة الشعاعية. يعدُ الاستنت الآن الطريقة المفضلة عند حوالي 10 - 15% من المصابين بنــزف حاد مقاوم للمعالجة الاعتيادية، وأيضاً من أجل التدبير العلاجي المديد عند المرضى الذين يصعب مساعدتهم بالطرق الأخرى (انظر أدناه).

الوقاية من نزف الدوالي
Prevention of variceal bleeding

المعالجة بالتنظير الداخلي Endoscopic therapy (كما سبق)، تتم على نحو مُفضل بالربط الشريطي، الذي يُكرر بفترات أسبوعية حتــى تنطمس obliterated جميع الدوالي، هو حالياً معالجة الاختيار؛ إذ ينقص من وقوع عودة النــزف بنسبة 50 - 60%.

المعالجة الدوائية Pharmacological therapy. تنقص مُحصرات بيتا اللاانتقائية، مثل البروبرانولول propranolol أو النادولول nadolol، نتاج القلب (مُناهَضَة مُستَقبِلَة β_1) وتحرض على التقبض الوعائي الحشوي (تسمح مُناهَضَة مُستَقبِلَة β_2 بعدم معاكسة unopposed التقبض الوعائي الأدرينــي الفعل ألفا). ينقص نكس النــزف بحوالي 40%.

لما كان البروبرانولول يستخلص كله بعد مرور وحيد عبر الكَبِد، فقد لا يمكن التنبأ بتوافره المجموعي عند المصابين بالتَشَمُّع وفرط ضغط الدم البوابي نتيجة الاختلافات في الجريان الدموي الكَبدي والبابي/التحويلات المجموعية. يجب أن تصحح جرعة البروبرانولول على نحو مثالي (يعطى مرتين يومياً) بقياس مدروج الضغط الوريدي البابي/المجموعي؛ فإذا كان ذلك غير عملي، تُرصد سرعة النبض في حالة الراحة، تحقق هذه الغاية تناقص بنسبة 25%. قد يُفاقِم تناقص نتاج القلب اختلال وظيفة الكلية واحتباس السوائل. إن مدة فعل النادولول، أطول ويعطى مرة واحدة يومياً.

الحَبَن ASCITES

يتطور الحَبَن عند حوالي 50% من المصابين بالتَشَمُّع خلال 10 سنوات من التشخيص ويتوقع أن يموت حوالي 50% من هؤلاء خلال سنتين. إن العملية التي يتشكل فيها الحَبَن في التَشَمُّع ليست مفهومة تماماً ولكن يبدو أنها تَكْتَنِف تراكم مواد موسعة للأوعية، تنشيط جملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون (مما يسبب احْتِباس الكلية للماء والصُّوديوم)، وإنتاج الهُرْمُون المُضاد لإدْرَارِ البَوْل (مما يسبب نقص صُوديوم الدم نتيجة تَخْفيف dilution، وليس عَوَز، صُوديوم البلازما).

التدبير العلاجي للحَبَن Management of ascites

إن الغاية هي تحريض حدوث بِيْلَة الصُّوديوم natriuresis التي يتبعها فقدان الماء. يُعد تقييد السوائل غير ضروري ما لم ينخفض صُوديوم البلازما لأقل من 120 ميلي مول/ليتر. يجب أن يتضمن التدبير العلاجي الأولي بزلاً تشخيصياً لسائل الحَبَن إذ يَتَسَبَّب التهاب الصفاق الجرثومي العفوي في مُضاعَفاتٍ تصل حتى 25% من المرضى الذين يتجلى المرض عندهم.

إن التوليفة المكونة من الراحة في الفراش (التي تخفض نشاط رينين البلازما) وتقييد الصُّوديوم القوتي فعَالة عند حوالي 10% من المرضى لكن عادة ما تكون المعالجة بمدرات البول. إن الدواء الأجدى هو السبيرونولاكتون لكن يحتاج تأثيره الأعظمي حوالي الأسبوعين ليتطور ويستقلب إلى منتجات ذات مدة فعل طويلة، مثل الكانرينون canrenone وعمره النصفي حوالي 10 - 35 ساعة. ثمة مُدر بول عروي loop diuretic، مثل الفوروسيميد، يُعطى في توليفة، الذي يساعد أيضاً في معاكسة فرط البوتاسيوم المحرض بالسبيرونولاكتون. تعمل نِسْبَة الجُرْعَة dose ratio من السبيرونولاكتون 100 ميلي غرام والفوروسيميد 40 ميلي غرام على نحو جيد، وقد تزاد كل 3 - 4 أيام حتى تصل إلى الجرعة القصوى من السبيرونولاكتون 400 ميلي غرام + الفوروسيميد 160 ميلي غرام.

يجب مراقبة وزن الجسم وإِفْراغ الصُّوديوم البولي. يتعرض المصابون بالوذمة وبالحَبَن إلى فقدان وزن سريع. عندما تكون الإصابة بالحَبَن فقط فيجب أن لا يزيد نقص الوزن عن 0.5 كيلو غرام/يومياً، الذي يشكل المعدل الأعظمي الذي يمكن فيه للسوائل أن تنتقل من الجوف الصفاقي إلى الدوران. يُؤَهِّب خلق التوازن السلبي للسوائل إلى اختطار نقص حجم الدم، اضطراب الكهارل، الاختلال الكلوي وفي النهاية إلى الاعتلال الدماغي الكَبدي. يجب أن يَفْقِد المرضى الوزن إذا ازداد إِفْراغهم للصُّوديوم البولي عن ذلك المُقَدَّم بالقوت؛ الذين لا يستجيبون على الرغم من مُخرج الصُّوديوم البولي العالي غالباً ما يتناولون الصُّوديوم الإضافي في قوتهم أو مُداواتهم، مثل مُضادات الحُموضَة. يسبب السبيرونولاكتون التثدي المؤلم عند الرجل، يفيد الأميلوريد (10 - 40 ميلي غرام/يوم) ذي الفعل السريع كبديل.

يفيد البَزْل البطني paracentesis خاصة عند وجود حَبَن شديد؛ يؤدي النَزْح drainage السريع لحوالي 5 ألتار من سائل الحَبَن إلى تفريج فوري للإزعاج وتحسين ديناميكية الدوران. إذا لم تكن وظيفة الكلية منقوصة، فإنَ البزل الزائد يُعد مأموناً ويمكن أن يستعمل كمساعد للمعالجة بالمدر البولي لتقصير البقاء في المستشفى. عندما تُنْـزح أكثر من 5 ألتار فعادة ما تُسرب مواد غروانية أو الألبومين (6 - 8 غرام لكل ليتر من السوائل المنـزوعة) للوقاية من نَقْص حَجْمِ الدَّم hypovolemia.

الاعتِلال الدِماغيّ الكَبِدي
HEPATIC ENCEPHALOPATHY

قد تُوَرِّث العدوى أو النــزف المعدي أو الاستعمال غير الحكيم للمهدئات والمدرات البولية اعتلالاً دماغياً كبدياً عند المصابين بالتَشَمُّع. تُعد الفيزيولوجيا المرضية معقدة ولكن يبدو أن الأمُونيا *ammonia* لها دور المركزي. تستخلص الأمُونيا، الناتجة على نحو رئيسي من فعل الجراثيم القولونية الحاوية على اليورياز urease-contianing bacteria، على نحو طبيعي من الدم البابـــي الكَبِدي، لكن عند وجود تحويلة بابية/ مجموعية واحتلال في الاستقلاب الكَبِدي، فإنّها تصل إلى تركيز عالي في الدم وتصيب الدماغ على نحو ضائر. لذلك طُوِّرت تدابير علاجية تحدُّ من إنتاج الأمُونيا.

لاكتولوز Lactulose. يفعل اللاكتولوز كملين تناضحي لتعجيل تصفية المواد المحتملة السمية في السَّبيل المعدي المعوي. إضافة إلى إنه يُستقلب من قبل الجراثيم القولونية إلى حمضيّ اللاكتيك lactic acids والأسيتيك acetic اللذين يثبطان نمو الكائنات الحية المنتجة للأمُونيا، و، بخفض الباهاء pH، يُنقصان الانتشار اللاأيونـــي للأمونيا (مادة أساسية) من القولون إلى مجرى الدم. إن الجرعة الصحيحة هي التـــي تنتج 2 – 4 من البراز الحمضي اللبنـــي الرخو soft acidic stools يومياً (عادة 30 – 60 ميلي لتر/يومياً). قد تُجفف زيادة هذه الجرعة المريض. عندما يُقدم اللاكتولوز للاستعمال المديد، فلا توجد أسس رشيدة لإعطائه للمرضى بعد جرعة مفرطة من الباراسيتامول، للتوقي من الاعتلال الدماغي الكَبِدي.

إنقاص البروتينات من القوت Reduction of dietary protein يُقلل إنتاج الأمُونيا وقد استعمل على نحو مطول للوقاية من الاعتلال الدماغي الكَبِدي. إنَ أي منفعة محتملة ضد الاعتلال الدماغي يجب أن تُحاط بمعرفة أن معظم مرضى الداء الكبدي الوخيم مُصابين بسوء التَّغْذيَة malnourished. تُعد البروتينات من مصادر نباتية غالباً أفضل تحملاً من البروتينات المشتقة حيوانياً، على الأقل جزئياً لأنها تحتوي ألیافاً أكثر تعجل العبور عبر الأمعاء.

يثبط كل من *النيوميسين* و*المترونيدازول* الجراثيم المنتجة لليورياز وهما مفيدان، لكن استعمالهما المديد مُقيَّد بسبب سميتها.

المرض الكَبِدي المُتواسط مناعياً
Immune-mediated liver disease

التِهابُ الكَبِد المُزمن الفَعَّال بالمَنَاعَة الذَّاتيَّة
AUTOIMMUNE ACTIVE CHRONIC HEPATITIS

يتميز المرض الالتهابـــي المزمن في الكَبِد بترابطه مع أضداد ذاتية دورانية وتراكيز عالية من الغلوبولين المناعي المصلي. يترقى إلى التَشَمُّع إذا لم يعالج، لكن تستجيب الحالة جيداً لكابتات المناعة. ينتفع حوالي 80% من المصابين بوساطة *البريدنيزولون prednisolone* الذي يجب أن يستمر لمدة طويلة لأن معظم المرضى يَنتَكِسون إذا سحب الدواء. إنّ *الآزاثيوبرين Azathioprine* (1 ميلي غرام يومياً) فعَال كعامل مُوفر للستيرويد، وعادة ما يسمح بإنقاص البريدنيزولون إلى 5 – 10 ميلي غرام يومياً. تسمح زيادة الآزاثيوبرين إلى 2 ميلي غرام/كيلو غرام بإنقاص أكثر لجرعة البريدينـــزلون لكن قد تنتج سمية دموية لذا يجب إجراء عَد دَمَوي Blood count كل شهرين.

التَشَمُّع الصَّفْراوِيّ الأولي
PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC)

يصيب الداء الكَبِدي الركودي الصَّفْراوِيّ المزمن واحداً من كل 4,000 شخصٍ في المملكة المتحدة، وتكون الحكة علامة مبكرة شائعة، ويمكن أن يساعد بإعطاء *الكوليستيرامين cholestyramine*. يؤدي الركود الصَّفْراوِيّ المزمن إلى سوء امتصاص الفيتامينات الذَوَّابة بالدُّهْن، خاصة الفيتامين D، ويجب أن يصحح العَوَز لاجتناب تَلَيُّنُ العظام osteomalacea.

أن سبَبِّيَات aetiology التَشَمُّع الصَّفْراوِيّ الأولي غير معروفة ولكن يوحي ارتفاع عيارات ضد المتقدرات antimitochondrial antibody عند معظم المرضى باكْتِناف آليات مناعية. لا توجد معالجة فعّالة. تُرَجِّح التأثيرات الضائرة

للبريدنيزولون على منافعه، لكن البوديزونيد budesonide الآن تحت التقييم لأنه يستخلص بدرجة عالية في الكَبِد وبالتالي يتوافر على نحو ضئيل في الدوران المجموعي. يحسّن حمض يورسوديُوكسي كوليك ursodeoxycholic acid 10 - 15 ميلي غرام/ كيلو غرام/ يومياً اختبارات وظيفة الكَبِد الكيميائية الحيوية، لكن يبدو أنه لايطيل البُقيا أو يقي من المضاعفات.

التِهابُ الكَبِدِ الفَيروسيّ Viral hepatitis

التِهابُ الكَبِدِ الألفي HEPATITIS A

يمكن الحصول على المناعة اللافاعلة passive بالحقن العضلي i.m. للغلوبولين الذي يحتوي أضداداً للفيروس (*الغلوبولين المناعي الطبيعي* المهيأ من بلازما مجمعة pooled plasma من متبرعين معروفي المناعة) التـي تمنح تحصيناً مؤقتاً للمسافرين الذين يزورون المناطق التـي يتوطن فيها الفيروس endemic. يفضّل الآن التمنيع الفاعل active بلقاح *التهاب الكَبِد A*؛ تتطلب الأضداد المُحَصِّنة حوالي الأسبوعين حتـى تتطور.

التِهابُ الكَبِدِ البَائيّ HEPATITIS B

يشكل الحَمَلَة المزمنين في المملكة المتحدة 5% من المصابين بالتهاب الكبد B لكنه يُعد أكثر شيوعاً عند المرضى المُنْقُوصي المناعة وعند المجموعات العاليَة الاخْتِطار التـي تتضمن اللوَاطيّين homosexuals ومعاقري Abusers الدواء وريدياً. يشكل الحملة المزمنين في أجزاء من آسيا وأفريقيا، حوالي 50% من السكان. يوجد عالمياً حوالي 300 مليون حامل مزمن لفيروس التهاب الكَبِد البائي ويعدُ السبب الأهم *لسَرَطانَة الخَلايَا الكَبِديَّة الأولية primary hepatocellular carcinoma*.

ألفا إنترفيرون Interferon alfa (راجع الفصل 14) يعطى لمدة 4 - 6 أشهر الذي يعمل على تصفية مديدة لفيروس التهاب الكَبِد البائي B من البلازما عند 25 - 40% من المرضى. يُسبق هذا التأثير على نحو مميز بارتفاع الإنزيمات الناقلة للأمين transamininases التـي تعكس تخرب ذي تواسط مناعي للخلايا الكَبِدية المُنعدية بالفيروس؛ إذا اختلت الوظيفة الكَبِدية قبل الاستعمال العلاجي للألفا إنترفيرون فيجب أن تُراقب بعناية لأنه قد يُوَرِث فشلاً كبدياً.

اللاميفودين Lamivudine، المُضاهِئ للنوكْليوزيد nucleoside analogue، يثبط تناسخ دنا DNA فيروس التهاب الكَبِد B وينقص الالتهاب الكَبِدي. يتحول المصل عند حوالي 17% من المرضى من أضداد إيجابية إلى أضداد سلبية لالتهاب الكَبِد B بعد سنة من المعالجة. قد تكون المعالجة المديدة ضرورية ويعدُ الدواء جيد التحمل.

تَمْنيع التهاب الكَبِد البائي Hepatitis B immunisation

لِقاح التهاب الكَبِد البائي Hepatitis B vaccine (المستضد السطحي لفيروس B العاطل المَمْزوز adsorbed على هيدروكسيد الألومينيوم المُساعد) يقدم مَناعَةً فاعلَة active immunity ضد عدوى التهاب الكَبِد البائي، ويعطى للأفراد المرتفعي الاختطار في البلدان المنخفضة التَوطُّنية endemicity، يتضمّن ذلك العاملين في الرعاية الصحية. تستمر المناعة لمدة 5 سنوات على أقل تقدير ويمكن أن تكمل بحقن مُعَزِّزَة.

الغلُوبولينّ المَناعيّ لالتهاب الكَبِد البائي B Hepatitis B immunoglobulin (البلازما المجمعة المنتقاة من أجل معايرة أضداد الفيروس) يُقدم مناعة اتقائية لا فاعلة تالية للتَّعرُّض post-exposure مثل الإصابة العارضة بوخزِ الإبر needlestick.

ينتقل الفيروس في البلدان التـي يرتفع فيها انتشار التهاب الكَبِد البائي الفيروسي عامودياً (من الأم إلى الطفل). إن الاتقاء المناعي اللافاعل بالغلوبولين المعطى للطفل عند الولادة، الذي يُتْبع بالتلقيح، يُعد فعَالاً في وقاية الحَامِل المزمن chronic carriage. يجب أن يؤدي التلقيح الجموعي mass إلى إنقاص وقوع سَرَطانَةَ الخَلايَا الكَبِديَّة الأولية، ولكن لم يُنفذ في بعض بلدان العالم الثالث لأنه يحتاج إلى تمويل funding.

التِهابُ الكَبِدِ الدَّلْتائيّ HEPATITIS (D)

يتناسخ هذا الفيروس فقط بوجود التهاب الكَبِد البائي B. يعدُ ألفا إنتروفيرون أقل فعّالية من الأشكال الأخرى لالتهابات الكَبِد الفيروسية، يعطي استجابات مستمرة عند حوالي 15%

من المرضى.

الْتِهابُ الكَبِدِ (HEPATITIS (C

يصبح معظم الأفراد المصابين بعَدْوَى infected التهاب الكَبِد الفيروسي C حَمَلَة لأمد طويل. تصيب العدوى المزمنة بالتهاب الكَبِد الفيروسي C ما مقداره 170 مليون فرداً حول العالم. سوف يترقى حوالي ثلث هؤلاء إلى التَشَمُّع مع المضاعفات المصاحبة التـي تتضمن سَرَطانَةُ الخَلاَيَا الكَبِديَّة، على مدى فترة 30 – 40 عاماً. تنشأ عدوى التهاب الكَبِد C في العالم الغربـي على نحو رئيسي من معاقرة الدواء drug abuse.

تؤدي المعالجة *بألفا إنترفيرون interferon alfa* لكبت الرنا RNA الفيروسي لالتهاب الكَبِد C وتحسين الالتهاب الكَبِدي عند حوالي 40%، لكن يَنْكُس النصف على الأقل عند إيقاف المعالجة. كثيراً ما تتعزز الاستجابة بتوليفة ألفا إنترفيرون مع *الريبافيرين ribavirin*، فتحصل هدأة مستمرة حتـى 70%؛ يُعد العمر، مدة العَدْوَى والنمط الجينـي الفيروسي viral genotype من بين العوامل التـي تحدد الاستجابة. يخضع ألفا إنترفيرون للتصفية السريعة، على نحو رئيسي من الكلية (العمر النصفي t ½ 4 ساعات)، ويجب أن يعطى حقناً تحت الجلد ثلاث مرات بالأسبوع. إن زيادة الوزن الجزيئي للدواء باقترانه مع الغليكول بولي إيثيلين polyethylene glycol (pegylation) يطيل العمر النصفي حتـى 40 ساعة، مما يسمح بحقنه مرة واحدة أسبوعياً. يبدو أيضاً أن pegylation يُعزز نجاعه ألفا إنترفيرون، بزيادة زمن التعرض للفيروس.

يجب أن تدوم المعالجة 6 – 12 شهراً ولكن يجب أن توقف بعد 3 أشهر إذا استدامت الرنا الفيروسية RNA. قد يَحِدّ الاكتئاب، الهياج، الصداع والتوعك من المعالجة. يقيد استعماله حالياً للمصابين بتبدلات نخرية التهابية وخيمة في خزعة الكَبِد (الذين يعتقد بأنهم أكثر اختطاراً للترقي إلى التَشَمُّع).

الحصيات الصَّفْراوِيّة Gallstones

يمكن أن يستعمل *حمض يُرسو دِيُوكسِي كُوليك Ursodeoxycholic acid* أسبوعياً ليذيب الحصيات الصَّفْراوِيّة الكوليسْتيرولية؛ فهو يُعزز تجميعية الحمض الصَّفْراوِيّ ولذلك يحسن ذَوَبَانيَّة solubility الكوليسْتيرول في الصفراء. يتحدد استعماله عند المرضى ذوي مرارة gallbladder وظيفية الذين يمتلكون حصيات صغيرة غير متكلسة. أما الجرعة فهي 8 – 12 ميلي غرام لكل كيلو غرام/يومياً فموياً، قد تستمر المعالجة حتـى السنتين ويُعد النكس شائعاً.

البَنْكرِياس Pancreas

الإنْزيمات الهَضْمِيَّة DIGESTIVE ENZYMES

في القصور البَنكرِياسي الخارِجيُّ الإفْراز *exocrine*، تكون الغاية من المعالجة الوقاية من فقدان الوزن والإسهال، عند الأطفال، لصيانة النمو الكافي. إن مشكلة وصول الإنْزيم بدرجة كافية إلى الإثنا عشري على نحو متزامن مع الطعام ليست بسيطة كما يبدو. يختلف التفريغ المعدي حسب تركيب الوجبات، فمثلاً تسبب الوجبات المُرْتَفِعَة الدُّهْن أو الكالوري أو البروتين تأخر التفريغ المعدي، وتتخرب الإنْزيمات البَنكرِياسية المأخوذة فموياً بالحمض المعدي. من ناحية أخرى، يكفي عُشر النتاج البَنكرِياسي الطبيعي للوقاية من الإسهال الدهنـي. يُحسن كبت الحمض بمثبطات مضخة البروتون نجاعة efficacy الإنْزيمِ البَنْكرِياسِيّ المُضاف.

تختلف المُسْتَحْضَرات من أصل حيوانـي بالفاعِليَّة potency. يبدو إن *البَنْكرْياتين Pancreatin*، مثل Cotazym و Nutrizym، مقبول. إن المساق العلاجي المعقول هَو البدء عند المريض بالجرعة الموصى بها من المُسْتَحْضَر المعوّل عليه والذي يتفاوت بحسب احتياج الفرد، وحجم الوجبات وتركيبها. تتوافر مُسْتَحْضَرات مغلّفة مِعَوِيّاً enteric coated formulations (*بَنْكرْياتين* حبيبات، أقراص). يجب عدم استعمال الإنْزيمات البَنكرِياسية العالية الفاعِليَّة عند المصابين بالتليف الكيسي لأنها تسبب تضيقات لفائفية أعورية ileocaecal وتضيقات معوية غليظة.

التهاب البَنكرياس الحاد ACUTE PANCREATITIS

لقد اختُبر العديد من الأدوية للبحث عن تأثيرها النوعي، ولم يظهر منها أي منفعة مقنعة. إنّ المتطلبات الرئيسية للمعالجة هي ما يلي:

- تقديم *تسكين كاف*. تعدُّ الأفيونيات opioids مقنعة عموماً؛ يبدو أنَ سيئتها المحتملة بتقلص مصرة أودي Oddi (وتؤخر من جريان الإفراز البَنكرياسي) تتغلب على نجاعتها المسكنة؛ غالباً ما يفضّل البُوبْرينُورْفين buprenorphine.
- تصحيح نَقْص حَجْمِ الدَّم *hypovolemia* الناجم عن نَضْح exudation كميات كبيرة من السائل حول البَنكرِياس الملتهبة. ربّما يُحتاج إلى البلازما أو الدم إذا هبط الهيماتوكريت؛ قد يُحتاج إضافة لذلك إلى حجوم كبيرة من المحاليل الكَهْرَلِيّة للمحافظة على الجريان البولي.

الأدوية والبَنكرِياس

DRUGS AND THE PANCREAS

تتظاهر التأثيرات الضائِرَة الأكثر شيوعاً *بالتهاب البَنكرياس الحاد*. يتّرابط أقواها مع معاقرة *الكحول*. إن كالسيوم البلازما المرتفع، بما في ذلك الناتج عن فرط الفيتامين D، والتغذية بالحقن يزيد أيضاً من الاختطار. تُعد الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids، الديدانوزين didanosine، الآزاثيوبورين azathoipurine، المُدرات البولية (التـي تتضمن الثيازيدات thiazides والفوروسيميد frusemide)، فالبروات الصُّوديوم sodium valproate، الميسالازين mesalazine والباراسيتامول (بجرعته المفرطة) ذات علاقة سببية أيضاً.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Dusheiko G 1999 A pill a day, or two, for hepatitis B? Lancet 353: 1032–1033

Jalan R, Hayes P C 1997 Hepatic encephalopathy and ascites. Lancet 350: 1309–1315

Krige J E J, Beckingham I J 2001 Portal hypertension — 1: varices. British Medical Journal 322: 348–351; also Portal hypertension — 2: ascites, encephalopathy, and other conditions. 322: 416–418

Koff R S 1998 Hepatitis A. Lancet 351: 1643–1649

Lauer G M, Walker B D 2001 Hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine 345: 41–52

Lee W M 1997 Hepatitis B virus infection. New England Journal of Medicine 337: 1733–1745

Martin P-Y et al 1998 Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. New England Journal of Medicine 339: 533–541

Mas A, Rodes J 1997 Fulminant hepatic failure. Lancet 349: 1081–1085

Ryder S D, Beckingham I J 2001 Chronic viral hepatitis. British Medical Journal 322: 219–221

Sharara A I, Rockey D C 2001 Gastroesophageal variceal haemorrhage. New England Journal of Medicine 345: 669–681

Schafer D F, Sorrell M F 1999 Hepatocellular carcinoma. Lancet 353: 1253–1257

Steer M L et al 1995 Chronic pancreatitis. New England Journal of Medicine 332: 1482–1490

Steinberg W, Tenner S 1994 Acute pancreatitis. New England Journal of Medicine 330: 1198–1210

Tilg H, Diehl A M 2000 Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. New England Journal of Medicine 343: 1467–1476

Trauner M et al 1998 Molecular pathogenesis of cholestasis. New England Journal of Medicine 339: 1217–1227

القســـم الثامـــن

الجِهازُ الصَّمَّاوِيّ، الحالات الاسْتِقْلابِيّة

ENDOCRINE SYSTEM, METABOLIC CONDITIONS

34

الكورتيكوستيرويدات الكُظْرية، المُناهِضَات، المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة

Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotropin

الملخص

- الستيرويدات الكُظْرية ومُضاهِئاتها التخليقية
  آليات الفعل
  الأفعال: القِشْرانِيّات المَعْدِنِيَّة، القِشْرانِيّات السُكَّرِيّة
  الستيرويدات الكُظْرية الفردية
  الحرائك الدوائية
  جداول الجُرْعات
  اختيار الستيرويد الكُظْري
  التأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية المجموعية
  الستيرويدات الكُظْرية والحمل
  الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة: معالجة العلل الداغلة **Intercurrent illness**
  الجُرْعات وطرق الإعطاء
  دواعي الاستعمال
  الاستعمالات: المعالجة بالإعاضة، المعالجة الدوائية
  سحب المعالجة الدوائية
- تثبيط تخليق الستيرويدات الكُظْرية
- المُناهَضَة التنافسية
- الهُرْمُونُ المُوَجِّهُ لِقِشْرِ الكُظْر (ACTH) (المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة).

نشر الدكتور توماس أديسون، في عام 1855، بمساعدة زملائه الأفرودة monograph المشهورة "التأثيرات البنيوية لمرض المحافظ فوق الكُظْرية" (داء أديسون). ثُمنت الأهمية الحيوية لقشر الكُظْر في أواخر عام 1920 وكذلك تمَّ تمييز بين الهرمونات المفرزة من قشر الكُظْر ولبّه.

جرى الحصول على العديد من الستيرويدات المبلورة من الخلاصات القِشْرِيَّة في عام 1936، لكنها لم تكن كافية لتوفير إمدادات التجارب السريرية.

اصطُنع *الكورتيزون cortisone* من الأحماض الصفراوية بكميات كافية للتجارب السريرية في عام 1948، ونشرت معلومات حول قدرته الشديدة على تحريض هدأة التهاب المفصل الروماتويدي في السنة التالية. أُدرك أن الكورتيزون خامل بيولوجياً biological inert وأن الهرمون الطبيعي الفعال هو الهيدروكورتيزون (*كورتيزول* cortisol) في عام 1950. اصطنع عدد كبير من الستيرويدات التخليقية بعد ذلك وعُرِضَت على الطَبيب السَريريّ. اشتقت من مواد طبيعية (على نحو رئيسي من ستيرولات نباتية)، تقارب بنيتها الستيرويدات. إن الغايَة الرئيسية من البحث هو إنتاج ستيرويدات ذات فعل انتقائي أكثر من الهيدروكورتيزون، حيث تُحرض ضروباً مختلفة أكبر من التأثيرات المرغوبة عند أي مريض ليس لديه معاناة من قصور كظري.

أدخل الكورتيزون في الوقت نفسه تقريباً، أصبحت *المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة* متوافرة للاستعمال السريري.

الستيرويدات الكُظْرِيَّة ومُضاهِئاتها التخليقية

Adrenal steroids and their synthetic analogues

تتضمَّن الهرمونات التي تنتج من قشر الكُظْر الهيدروكورتيزون (كورتيزول) وبعض الأندروجينات والإستروجينات، يضبط تخليقها وإطلاقها من قبل الجهاز الوطائي والنخامي، والألْدوستيرُون، الذي يعتمد تخليقه البيولوجي كثيراً على جُملة الرينين – أنجيوتنسين.

اصطُنع العديد من المُضاهِئات analogues التـي فُصِّلت أفعالها الرئيسية.

عندما يفشل قشر الكُظْر (داء أديسون) فتتوفر الستيرويدات للمعالجة *بالإعاضة*، لكن الاستعمال الطبـي الرئيسي هو من أجل التأثيرات *المضادة للالتهاب والكابتة للمناعة (المعالجة الدوائية)*. تتحقق هذه التأثيرات عندما تعطى هذه الأدوية بجرعات أعلى من تلك المطلوبة للإعاضة الفيزيولوجية. إن العديد من التأثيرات الاستقلابية التـي تعَد ذات أهمية كبيرة لوظيفة الجسم الطبيعية، أصبحت تأثيرات ضائرة. ثمة جهود قد بذلت نحو فصل تأثيرات القِشْرانِيّات السُكَّرِيّة عن القِشْرانِيّات المَعْدنِيّة[1]. ولا تمتلك بعض الستيرويدات، مثل الديكساميتازون، فعالية قِشْرانِيّة معدنية. لكن لم يثبت بعد إمكانية فصل التأثيرات القِشْرانِيّة السُكَّرِيّة عن بعضها، فإذا استعمل الستيرويد لفعله المضاد للالتهاب يبقى هناك اختطار، لحدوث تخلخل العظم osteoporosis والسكري diabetes.

سيتم في هذا الفصل وصف تأثيرات الكورتيزون والستيرويدات الأخرى المختلفة. يُقصد بالستيرويد الكُظْري adrenal steroid تلك المادة التـي تمتلك فعالية شبيهة بالكورتيزون. ولقد وصفت الأندروجينات في الفصل 37.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

تنتشر القِشْرانِيّات السُكَّرِيّة glucocorticoids إلى داخل الخلية ولكن قد يُمنع وصولها إلى المُستَقْبِلَة كما يحدث في الكلية مثلاً، بوساطة إنزيم 11-بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase الذي يحول الكورتيزول cortisol الفعَّال إلى كورتيزون cortisone عاطل. وعند التفعيل، يحدث إزْفاء Translocate للمُسْتَقْبِلات إلى النواة التـي تستطيع أن تسبب التنظيم الصاعد upper-gulation للانتساخ الجينـي gene transcription من خلال مُضاعَفة dimerising لعناصر الاستجابة النوعية للدنا DNA وجلب بروتينات منشِّطة مشارِكة co-activatore، لكن قد تعاكس الانتساخ الوظيفي لعامل آخر، على سبيل المثال NFκB وAP-1 من خلال تآثر بروتين - بروتين. تتوسط الأفعال المضادة للالتهاب للقِشْرانِيّات السُكَّرِيّة هذه الآلية الأخيرة بصفة رئيسية، مما يوحي بأنه قد تتوافر يوماً ما أدوية تمتلك تأثيرات ستيرويدية نافعة مع عدد أقل من الخصائص غير المرغوبة.

تثبط القِشْرانِيّات السُكَّرِيّة السبل التـي تؤدي لإنتاج البروستاغلاندينات والليكوترينات والعامل المنشط للصفيحات. تسهم هذه الوسائط على نحو طبيعي في ازدياد النفوذية الوعائية وفي تبدلات لاحقة تتضمّن الوذمة، هجرة الكريات البيض وترسيب الفبرين.

أفعال الهيدروكورتيزون
ACTIONS OF HYDROCORTISONE

يميز ببساطة بين المعالجة بالإعاضة (تأثيرات فيزيولوجية) والجُرْعات الأعلى للمعالجة الدوائية.

في الاستقلاب اللاعضوي (التأثيرات القِشْرانِيّة المَعْدنِيّة)
On inorganic metabolism (mineralocorticoid effects):

تزيد احتباس الصوديوم في النبيب الكلوي، وتزيد من إفراغ البوتاسيوم في البول.

في الاستقلاب العضوي (التأثيرات القِشْرانِيّة السُكَّرِيّة)
On organic metabolism (glucocorticoid effects):

- *استقلاب الكربوهيدرات*: تزيد من اسْتِحْداثُ السُّكَّر gluconeogenesis، وقد تنقص من استخدام الغلوكوز المحيطي (النقل عبر أغشية الخلايا) (مناهضة الأنسولين) فتسبب بذلك فرط سكر الدم وأحياناً بيلة سُكَّرِيّة ويجعل السكري الخفي واضحاً.
- *استقلاب البروتين*: تنقص من الابْتِناء anabolism (تحول الحموض الأمينية إلى البروتين) لكن يستمر التقويض دون توقف وأحياناً يصبح أسرع، لذا يحدث توازن نتروجينـي سلبـي مع هزال عضلي. يحدث تخلخل العظام (ينقص مطرس matrix بروتين العظم)، يبطئ النمو عند الأطفال،

---

[1] إن مجرّد إدخال رابط مزدوج يحوِّل الهيدروكروتيزون إلى بريدنيزولون، يعدّ تبدلاً بيولوجياً كبيراً: راجع (الجدول 1.34) من أجل الفاعلية النسبية relative potency 1.0:1.0 إلى 0.8:4.

تسبب الضمورات الجلدية مع ازدياد الهشاشة الشعرية تكدماً وخطوطاً stria. يتأخر التئام القرحات الهضمية أو الجروح، كما تصاب بالتليف.

- *ترسب الدهن*: *يزداد* في الكتفين، الوجه والبطن.
- *الاستجابة الالتهابية* تنخمد، بغضّ النظر عن سببها، بالإضافة إلى أنها عظيمة المنفعة في الالتهاب المفرط، يمكن أنْ تكون الستيرويدات مصدراً خطراً في العداوى من خلال تقييد الالتهاب المُحصن المفيد. تُخمَد وظيفة العَدلات والبلاعم، بما فيها إطلاق الوسائط الكيميائية وتأثيراتها على الشُعَيْرات capillaries.
- *الاستجابة الأرجية* تُكبت. لايصاب التآثر الضدي – المستضدي، لكن لا تتبعه عواقب الإصابات الالتهابية.
- *الإنتاج المستضدي* يُنقَص بالجرعات الثقيلة.
- *النسيج اللمفانـــي* ينقص (بما فيه الابيضاض اللمفاوي).
- *الإفراغ* البولي لليُورات urate يزداد.
- عدد الخلايا *اليوزينية الدموية* ينقص.
- *حالات من الشمق* (euphoria) والذُهان قد تحدث، قد ينجم ذلك عن تبدلات في كهارل الجهاز العصبـــي المركزي.
- الفعل المضاد *للفيتامين* D، راجع الكالسيفرول (الفصل 38).
- *فرط كالسيوم الدم* على نحو رئيسي عندما يعزى إلى امتصاص مفرط للكالسيوم من المعي (ساركويد، التسمم بالفيتامين D).
- *إفراغ الكالسيوم في البول* يزداد وقد تتشكل الحصيات الكلوية.
- *تأخر النمو* عندما تضاف خلايا جديدة (النمو عند الأطفال)، لكن لا يحدث هذا في الأنسجة البالغة حيث تستعاض الخلايا.
- *كبت جملة الارتجاع القِشْرِيَّة الكُظْرية /النُخاميَّة/ الوطائية* (مع شفاء متأخر) الذي ينجم عن الاستعمال المزمن، حيث يسبب السحب المفاجئ القصور القشري الكُظْري.

الإفراز اليومي الطبيعي Normal daily secretion للهيدروكورتيزون يعادل 10 – 30 ميلي غرام. تعادل الجُرْعَة اليومية الخارجية المنشأ التـــي تعمل على كبت تام لقشر الكُظْر من الهيدروكورتيزون 40 – 80 ميلي غرام، أو من البريدنيزولون 10 – 20 ميلي غرام، أو ما يكافئها من العوامل الأخرى. سرعان ما يحدث الشفاء الوظيفي بعد بضعة أيام من الاستعمال؛ لكن عندما تستعمل عدّة أشهر يتطلب الشفاء شهوراً. يستمر الكُظْر بإفراز الألْدوستيرُون على الرغم من كبت الستيرويد.

الستيرويدات الكُظْرية الفردية

INDIVIDUALADRENAL STEROIDS

يظهر (الجدول 1.34) الفاعلية النسبية[2] للتأثيرات القِشْرانيّة السُكَّريّة والقِشْرانيّة المَعْدنيَّة (المُثَبِّتة للصوديوم) التي تُعدُّ مركزية في اختيار العامل الستيرويدي نسبة إلى الاستعمال السريري.

تُعد جميع الأدوية في (الجدول 1.34) عدا الألْدوستيرُون فعّالة عند بلعها، مُحصنة من الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي hepatic first-pass من خلال ارتباطها العالي مع بروتينات البلازما. يتضمن هذا الجدول بعض التفاصيل حول المستحضرات وجرعاتها المكافئة، وتتوفر أيضاً أشكال قابلة للحقن وأخرى للتطبيق الموضعي (الكريمات، التحاميل، القطرات العينية).

إن انتقائية الهيدروكورتيزون تجاه المُستَقْبَلَة القِشْرانيّة السُكَّريّة ليست ناجمة عن اختلاف ألفة ارتباط binding affinity الهيدروكورتيزون مع هاتين المستقبلتين، ولكنها ناجمة عن تحصين المُستَقْبلَة القِشْرانيَّة المَعْدنيَّة بتراكيز عالية من إنزيم (11 – بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين)، الذي يحول الكورتيزول (هيدروكورتيزون) إلى الكورتيزون العاطل. يتثبط هذا الإنزيم بأحد مكونات العرقسوس Liquonce،

---

[2] الفاعلية Potency (وزن الدواء وعلاقته مع تأثيره) بدلاً من النجاعة efficacy (قوة الاستجابة): راجع الفصل 7. إذا أعطيت جرعة كافية كبيرة من مادة قشرانية سكرية، مثل البريدنيزولون، فسوف تسبب احتباس صوديوم أكبر من ذلك المحدث بالقشرانيات المعدنية. يختلف هذا في الممارسة العملية حيث أن هناك حاجة لاستعمال قشرانيات سكرية مختلفة (أكثر انتقائية، وفاعلية)، وليس الجرعات العالية من البريدنيزولون، عندما يراد تنبيه المستقبلات القشرانية السكرية (كما في معالجة رفض الطُعْم الحاد).

ويخفي أحياناً عيباً وراثياً. لذا قد يحدث أحياناً "فَرْطُ الألْدوستيرُونيَّة الكاذبة" Pseudohyperaldosteronism سواء المكتسبة (عند مدمنـــي العرقسوس) أو بسبب المتلازمات الموروثة.

الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (كورتيزول Cor-tisol) هو الستيرويد الطبيعي الرئيسي الذي يعطى فموياً؛ وهو ملح ذَوَّاب يعطى داخل الوريد للتأثير السريع في الطوارئ (سواء الناجمة عن العوز، الأرجية أو الداء الالتهابـــي). يمكن إعطاء معلق (أسيتاتِ الهيدروكورتيزونِ hydroco-rtisone acetate حقناً) داخل المفصل.

التأثير المجموعي لمستحضر الحقن Parenteral prep-aratron for system effect: يستعمل سكسينات صوديوم هيدروكورتيزون الذَوَّاب حقناً للتأثير السريع (1 – 2 ساعة)؛ من الملائم استعماله للتأثير المستمر كل 8 ساعات. إن أسيتات البريدنيزولون هو البديل حقناً داخل العضل مرة أو مرتين بالأسبوع.

قوة الأقراص الفموية، راجع (الجدول 1.34).

البريدنيزولون Prednisolone هو مضاد الالتهاب (القِشْرانيّ السكري)، السائد الفعّال بيولوجياً، ذو قدرة قليلة على احتباس الصوديوم؛ يُعد الخيار المعياري للمعالجة الدوائية المضادة للالتهاب، فموياً أو حقناً عَضَليّاً.

بريدنيزون Prednisone هو طليعة دوائية، خاملة بيولوجياً ويتحول إلى بريدنيزولون في الكبد. ولما كان 20% منه فقط سينقلب إلى البريدنيزون فلا توجد وجهة نظر من استعماله.

ميثيل بريدنيزولون Methylprednisolone يشبه البريدنيزون؛ يستعمل داخل الوريد من أجل معالجة نبضية pulse بجرعات ضخمة (راجع أدناه).

الكورتيكوستيرويدات المفلورة: الترايامسينولون Fluor-inated corticosteroids: Triamcinolone لا يمتلك تأثيراً مثبِّتاً للصوديوم (قِشْرانِيّ معدنـــي) لكن من مساوئه حدوث الهزال العضلي الذي قد يكون وخيماً أحياناً والقهم anorexia (فقد الشهية)، وقد يكون الاكتئاب النفسي أكثر شيوعاً بالجُرْعَة العالية.

الجدول 1.34: الفاعلية النسبية للستيرويدات الكُظْرية.

المركب (قوة القرص، ميلي غرام)		الفاعلية النسبية التقريبية		
		التأثير المضاد للالتهاب (قِشْرانِيّ سكري)	التأثير المثبت للصوديوم (قِشْرانِيّ معدنـــي)	الجُرْعات المكافئة[1] (من أجل التأثير المضاد للالتهاب، ميلي غرام)[2]
الكورتيزون Cortisone	(25)	0.8	1.0	25
الهيدروكورتيزون Hydrocortisone	(20)	1.0	1.0	20
البريدنيزدولون Prednisolone	(5)	4	0.8	5
ميثيل بريدنيزولون Methylprednisolone	(4)	5	أثر أدنـــى	4
الترايامسينولون Triamcinolone	(4)	5	ليس له تأثير	4
الديكسامثيازون Dexamethasone	(0.5)	30	تأثير أدنـــى	0.75
البيتامثيازون Betamethasone	(0.5)	30	تأثير مهمل	0.75
الفلودروكورتيزون Fludrocortisone	(0.1)	15	150	ليس له علاقة
الألْدوستيرُون Aldosterone	لا يوجد	لا يوجد	500[3]	ليس له علاقة

1. لاحظ أن هذه المكافئات تتعاكس تقريباً مع قوة القرص.
2. الجُرْعات في العمود الأخير هي في المجال الأخفض الذي قد يسبب كبتاً للمحور الوطائي/النُّخاميَّة/القِشْرانِيّ الكُظْري عندما يعطى باستمرار يومياً. يمكن أنْ تعطى جرعات أعلى من البردنيزولون 40 ملغ، مثلاً بأيام متناوبة أو يومياً حتـــى خمسة أيام دون أن تسبب كبتاً سريرياً هاماً.
3. حقناً.

الديكساميتازون Dexamethasone والبيتاميتازون Betamethasone ستيرويدات متشابهة القدرة، لهما فعالية مضادة للالتهاب، وفعلهما أطول من البريدنيزون ويستعملان لكبت قشر الكُظْر علاجياً.

فلودروكورتيزون Fludrocortisone يمتلك فعالية شديدة كمُثبِّت للصوديوم نسبة إلى فعله المضاد للالتهاب، ويجب مراعاة التأثيرات اللاكهرلية noelectrolyte بجرعاته العالية فقط. يستعمل لإعاضة الألْدوستيرُون عندما يتخرب قشر الكُظْر (داء أديسون). إنّ الفلودروكورتيزون هو دواء الاختيار كذلك عند أغلب المصابين *باعتلال الأعصاب الذاتي*، الذين يُعد توسيع الحجم لديهم سهل التحقيق أكثر من الزيادة المستمرة في التوتر المُضَيِّق للأوعيَة vasoconstrictor tone. قد تتطلب جرعات عالية أكبر من الفلودروكورتيزون (0.5 – 1.0 ميلي غرام) عندما ينجم هبوط ضغط الدم عن متلازمة فقد الملح من منشأ كلوي، مثل تلك الناجمة عن نوبة التهاب الكلية الخلالي.

الألْدوستيرُون Aldosterone (عمره النصفي 20 دقيقة)، هو الهرمون الرئيسي الطبيعي المثبت للملح، ، استعمل حقناً داخل العضل في قصور الكُظْر الحاد. يتعطل بسرعة بعد إعطائه الفموي بالمرور الكبدي الأولي، لا مكان له في المداواة الروتينية مقارنة مع الفلودروكورتيزون الفعَّال عن طريق الفم.

سبيرونولاكتون Spironolactone (راجع الفصل 26) هو مناهض تنافسي للألْدوستيرُون حيث يُحصر التأثير القِشْرانِيّ المعدنـــي للستيرويدات الأخرى؛ يستعمل في معالجة *فرط الألْدوستيرُونيَّة الأولية* وكمُدر للبول، في حالة الوَذَمَة الوخيمة الناجمة عن *فرط الألْدوستيرُونية الثانوية*، كما في تشمع الكبد وفشل القلب الاحتقانـــي.

البيكلوميثازون والبوديزونيد Beclomethason and budesonide يستعملان استنشاقاً في الربو (راجع الفصل 27). يُبتلع حوالي 90% من الجُرْعَة المستنشقة وتتعطل هذه الستيرويدات بالمرور الكبدي الأولي؛ ويمتص الباقي، من الفم إلى الرئتين، فيحدث تركيز بلازمي مجموعي منخفض جداً. لذا يكون اختطار كبت المحور الوطائي/الغدة النُّخاميَّة/الكُظْرية بمستواه الأدنـــى (ولكن يمكن أن يحدث). تعدُ هذه الخاصّة من الاستقلاب الكبدي الواسع بالمرور الأولي مع التوافر المجموعي المنخفض أيضاً ميزة للمعالجة الموضعية في داءُ الأمْعاءِ المُتَهَيِّجَة Irritable bowel disease مع اختِطار أصْغَرِيّ minimal risk للتأثيرات المجموعية الضائرة.

الحرائك الدوائية للكورتيكوستيرويدات
PHARMACOKINETICS OF CORTICOSTEROIDS

يعَدُ *امتصاص* الستيرويدات التحليقية المعطاة فموياً سريعاً. يتراوح العمر النصفي البلازمي $t_{1/2}$ لغالبية الستيرويدات ما بين 1 – 3 ساعات، ويحدث التأثير البيولوجي الأعظمي بعد 2 – 8 ساعات. يعطى عادة 2 أو 3 مرات يومياً. تستقلب على نحو رئيسي في الكبد (يخضع بعضها للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي، راجع ما سبق) ويفرغ بعضها بدون تبدل عن طريق الكلية. يطول العمر النصفي في الداء الكبدي أو الداء الكلوي ويقصر بالتحريض الإنزيمي إلى مدى قد يكون هاماً سريرياً.

يسمح *التطبيق الموضعي* (الجلد، الرئتين، المفاصل) بالامتصاص الذي قد يكون كافياً لحدوث تأثيرات مجموعية.

في الدم، تُحمل الستيرويدات الكُظْرية بصورة حرّة (فعّالة بيولوجياً) تُشكل (5%) وترتبط أيضاً (95% في حالة الهيدروكورتيزون) مع الترانـــزكورتين transcortin (غلوبولين ذو ألفة عالية وسعة رابطة منخفضة)، وعندما يشبع هذا الارتباط، ترتبط مع الألبومين (80% في حالة الهيدروكورتيزون). يزداد تركيز الترانزكورتين بالإستروجينات، كما هو الحال في الحمل، ومانعات الحمل الهرمونية والمعالجة بالإستروجينات الأخرى؛ إذا أخذت هذه المواد، فسوف يرتفع تركيز الهيدروكورتيزون البلازمي، لكن مقدار الهيدروكورتيزون الحر قد يكون طبيعياً، حيث يكون مضبوطاً بآلية الارتجاع الفيزيولوجي. قد يُشتبه على نحو خاطئ بالإصابة بمتلازمة كوشينغ عند المرضى الذين يتناولون الإستروجين دون تمييز، والذي يقاس هو إجمالي الهيدروكورتيزون (كما هي العادة).

يجب تخفيض جرعات الستيرويد لدرجة أقل من السعة

الرابطة عند المصابين بانخفاض شديد في ألبومين المصل. قد يسبب التركيز المنخفض للألبومين الناجم عن داء كبدي، زيادة تأثيرات الستيرويدات بتأخير استقلابها (قد يتضاعف العمر النصفي للبريدنيزولون).

جداول الجُرْعات DOSAGE SCHEDULES

استعملت جداول متباينة مختلفة أملاً بإنقاص كبت الوِطاء/النُّخاميَّة/الكُظْر (HPA) بوساطة السماح بتخفيض التركيز الستيرويدي البلازمي بين الجُرْعات مما يوفر الزمن للنخامية بالشفاء، مثال ذلك البريدنيزولون 40 في أيام متناوبة. لكن لم يكن هناك نجاح تام في اجتناب الكبت والسيطرة على الأعراض في الوقت نفسه. الحالات التالية هي أمثلة على ذلك:

- عندما تكون *الجُرْعَة اليومية المفردة* عملية فيجب إعطاؤها في الصباح الباكر (لتتوافق مع التفعيل الطبيعي للمحور الوِطائي/ النُّخاميّ/ الكُظْري)
- تستحق *جداول الأيام المتناوبة* أن تستخدم، لاسيما عندما يكون الغرَض كبت المناعة (غرس الأعضاء) فضلاً عن آثرها المضاد للالتهاب (التهاب المفاصل الروماتويدي)
- تعدُ *المساقات القصيرة* (لبضعة أيام) عملية لبعض الحالات بدون اهتمام بالكبت، مثل الربو الحاد المتوسط الوخامة.
- من المتغايرات الأخرى إعطاء *جرعات كبيرة* (غرامات وليس ميلي غرام)، فموياً أو داخل الوريد مثل الميثيل بريدنيزولون 1.0 غرام داخل الوريد لمدة ثلاثة أيام مُتَتابعَة، بفواصل أسابيع أو أشهر (بالجُرْعات النبضية الضخمة). تستخدم هذه الطريقة خصوصاً في أدواء الكولاجين.

اختيار الستيرويد الكُظْري "خلاصة"

- **من أجل المعالجة بالإعاضة الفموية في قصور قشر الكُظْر،** يجب أن يستخدم الهيدروكورتيزون للإمداد بالقِشْرانِيّات السُكَّريّة وبعض القِشْرانِيّات المَعْدِنيّة الفعّالة. يحتاج داء أديسون لجُرْعَة صغيرة إضافية من الهرمون ذي التأثير القِشْرانِيّ المعدني (فلودروكورتيزون). إن البريدنيزولون وحده غير فعال كمعالجة بالإعاضة.
- **من أجل التأثير المضاد للالتهاب والمضاد للأرجية (كابت للمناعة)،** لا يمكن ترتيب البريدنيزولون، أو تريامسينولون أو الدكساميثازون حسب الجدارة merit على نحو حاسم. قد يكون أحدها ملائماً للمرضى على نحو منفرد، لاسيما العلاقة بوقوع التأثيرات الضائرة مثل الهزال العضلي. أما بالاستنشاق: فيستعمل بيكلوميثازون والبوديزونيد.
- **من أجل كبت الوِطاء/النُّخاميّة/قشر الكُظْر،** كما هو الحال في فرط تنسج الكُظْر يعطى البريدنيزولون والديكساميثازون.

التأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية المجموعية بالستيرويد الكُظْري

ADVERSE EFFECTS OF SYSTEMIC ADRENAL STEROID PHARMACOTHERAPY

تتألف هذه التأثيرات من إنتاج كثيف للأفعال الفيزيولوجية والفارماكولوجية المُدرجة تحت أفعال الهيدروكورتيزون. يحدث بعضها فقط بالاستعمال المجموعي ولذا فإن المعالجة الموضعية، مثل الاستنشاق، الحقن داخل المفصل، تُعَّد مفضلة في الممارسة العملية.

تلي التأثيرات غير المرغوبة عموماً الاستعمال المطول ولا تحدث بعد جُرْعَة أو جرعتين في حين أن بعضها يحدث بعد عدة أيام، من الاستعمال مثل انتشار العدوى spread of infection. ينبغي أن لا يعانـي المرضى من التأثيرات غير المرغوبة التـي سنسردها بعد قليل أثناء المعالجة بالإعاضة، لكن أحياناً لا يمكن اجتنابها عندما تستعمل كمعالجة دوائية. تعتمد التأثيرات غير المرغوبة على اختيار الستيرويد. لا يحدث الفلودروكورتيزون (القِشْرانِيّ المعدنـي) في جرعاته العادية تخلخلاً عظمياً ولا يسبب البريدنيزولون (القِشْرانِيّ السُكري) عادة الوذمات.

لا يرجح حدوث التأثيرات غير المرغوبة الخطيرة عموماً إذا كانت الجُرْعَة اليومية أدنـى مما يكافئ 50 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون أو 10 ملغ من البريدنيزولون.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة الرئيسية للاستعمال المزمن للكورتيكوستيرويد ما يلي:

صَمَّاوية **Endocrine**. تؤدي ملامح *متلازمة كوشينغ* Cushing بدرجة أقل أو أكثر إلى الوجه البدري moon face، ترسب الدهون في الجسم، الوذمة، فرط ضغط الدم، الخطوط،

التكدم، حَبُّ الشَّباب أي العدُّ، الزَّبَب أي كَثْرَةُ الشَّعْر. قد ينجم ضرر جلدي رئيسي من أذية صغرى من أي نوع من الستيرويدات. قد يظهر الداء السكري. يعتمد كبت الوِطاء/ النُّخاميَّة/ الكُظْر على الكورتيكوستيرويد المستعمل، جرعته، مدة إعطائه وزمنه. قد لا يتبع الجُرْعَة المفردة الصباحية من البريدنيزولون أقل من 20 ميلي غرام أي كبت للمحور المذكور، بينما قد تكبت جُرْعَة من 5 ميلي غرام تعطى في وقت متأخر في المساء *التفعيل الصباحي الباكر الأساسي لمحور الوِطاء /النُّخاميَّة/ الكُظْر* (HPA axis) (نَظْمٌ يَوماويّ circadian rhythm). يمكن أن يحدث كبت كبير لمحور HPA خلال أسبوع (راجع سحب المعالجة بالستيرويد، أدناه).

عضلية هيكلية Musculoskeletal. قد يحدث *اعتلال العضل الدانـــي وتمزق الوتر*. يتطور تخلخل العظام بأسلوب مخاتل insidiously مؤدياً إلى كسور في الفقرات، الأضلاع، الفخذ والقدم. قد يحدث أيضاً ألم وتقييد في الحركة بعد أشهر على نحوٍ متقدم عن التبدلات التصويرية الشعاعية. يفيد إعطاء ثنائي الفُسفونات bisphosphanate مع الفيتامين D أو بدونه في الوقاية والعلاج. *يضعف النمو* عند الأطفال. يعدُّ *النخر الوعائي avascular necrosis* (رؤوس الفخذ) من المضاعفات الخطيرة (بالجُرْعات العالية)؛ يبدو أنه ناجم عن تقييد جريان الدم عبر الشعريات الدموية.

مناعية Immune. يسبب *كبت الاستجابة الالتهابية تجاه العداوى والكبت المناعي* عند بعض المرضى حدوث *أعراض وعلامات لا نموذجية وتدهور سريع*. يزداد وقوع العدوى بالمعالجة بالجُرْعَة العالية، وقد تكون أي عدوى infection وخيمة بشدة إذا حدثت. قد يظهر *داء المبيضات candidiasis* ولاسيما في السبيل الهضمي، قد يصبح السل الهاجع فعالاً ومخاتلاً. يتطلب الحقن داخل المَفْصِلِ intra-articular تطهيراً صارماً وتصبح اللقاحات الحية خطيرة. قد يؤدي إلى تطوير *الحماق chickenpox* بالشكل الوخيم للمرض ولذا يجب إعطاء الذين لم يصابوا سابقاً بالحماق الغلوبولين المناعي النطاقي الحماقي خلال ثلاثة أيام من التعرض. يجب اجتناب الحصبة بطريقة مشابهة.

معدية معوية Gastrointestinal. يتعرض المرضى الذين يأخذون الستيرويدات باستمرار، ولاسيما بتوليفة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) لازدياد حدوث *القرحة الهضمية والنـــزف* بحوالي 1 - 2%. أما تحصين هؤلاء المرضى بالاستعمال الوقائي الروتينـــي للعلاج المضاد للقرحة فهو غير مفضّل، وليس من الضروري معالجة 98 مريضاً لكي تساعد اثنين منهم. لكن تعدُّ مثل هذه المعالجة (مثبطة مضخة البروتون، مُحصر مُسْتَقْبِلَة الهيستامين H_2، السكرالفات) ملائمة عندما يكون هناك احتمال للقرحة، مثال ذلك المصابون بالتهاب المفصل الروماتويدي الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، أو عند المرضى الذين لديهم تاريخ لداء قرحي هضمي. ثمة ازدياد في وقوع *التهاب البنكرياس*.

الجهاز العصبـــي المركزي Central nervous system. قد يحدث *الاكتئاب والذُّهان* خلال الأيام الأولى من إعطاء جُرْعَة عالية، ولاسيما عند المصابين باضطراب نفسي. تتضمّن التأثيرات الأخرى *الشمق euphoria، والأرق وتفاقم الفُصام والصَّرْع*. قد ينجم عن المعالجة المديدة ارتفاع الضغط داخل القحف مع *وذمة الحليمة*، لاسيما عند الأطفال.

عينية Ophthalmic قد تتضمّن التأثيرات *العينية الساد cataract* تحت المحفظة الخلفية (هناك اختطار عندما تزداد جُرْعَة البريدنيزولون عن 10 ميلي غرام/يوم أو ما يكافئها لمدة تفوق السنة)، والزَرَق glaucoma (بالاستعمال المطول للقطرات العينية) *والترقق في القرنية أوالصلبة.*

تأثيرات أخرى Other effects تتضمّن حدوث اضطرابات حيضية، تأخر الالتئام النسيجي (يتضمّن تمزق عضل القلب بعد الاحتشاء العضلي القلبـــي)، الانصمام الخثاري، وبصورة متناقضة، تفاعلات فرط التحسس بما فيها التأق.

الستيرويدات الكُظْرية والحمل
ADRENAL STEROIDS AND PREGNANCY

تعدُ الستيرويدات الكُظْرية ماسخة teratogenic عند

الحيوانات. على الرغم من أن العلاقة ما بين المعالجة الدوائية والفلح الحنكي Cleft palate والشذوذات الجنينية الأخرى لا تزال مشتبهة عند الإنسان، فلا يوجد هناك شك بأن العديد من النساء اللواتـــي يتناولن الستيرويدات قد يحملن ويلدن أطفالاً طبيعيين. يحدث الكبت الوِطائي/النُّخامي hypotha-lamic/ pituitary عند الوليد، فقط، بالجُرْعات العالية المعطاة للأم. يجب أن يُحافظ على جُرْعات منخفضة قدر الإمكان خلال الحمل ويُفضّل اجتناب الستيرويدات المفلورة التـــي تعَد ماسخة عند الحيوانات (ديكساميثازون وبيتاميثازون، التريامسينولون، والستيرويدات الموضعية المختلفة مثل الفلوسينولون). قد تحتاج النساء المصابات بقصور كظري واللواتـــي يصبحن حوامل لزيادة الهيدروكورتيزون كمعالجة بالإعاضة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لكي يعوضن عن الترابط الزائد مع بروتينات البلازما الذي يحدث خلال الحمل. يجب أن يدبر المخاض علاجياً كما هو موصوف بالجراحة الرئيسية (سيأتـــي لاحقاً).

الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة بالستيرويد الكُظْري

PRECAUTIONS DURING CHRONIC ADRENAL STEROID THERAPY

إن الاحتياط الأهم خلال المعالجة بالإعاضة والمعالجة الدوائية هو أن يشاهد المريض بانتظام مع إدراك إمكانية حدوث التأثيرات الضائرة التـــي تتضمّن احتباس السوائل (كسب الوزن)، فرط ضغط الدم، البيلة السُكَّرِيّة، نقص بوتاسيوم الدم (قد يكون من الضروري إضافة البوتاسيوم) وألم الظهر (تخلخل العظام)؛ والشيء الخطير هو المريض غير المُطاوِع.

أعراض الامتناع الخفيفة Mild withdrawal symptoms (القصور القشري العلاجي المنشأ): تتضمّن التهاب الملتحمة، التهاب الأنف، فقدان الوزن، الألم المفصلي والعقيدات الجلدية الحاكة ichty.

يجب على المرضى دائماً Patients must always:

- حمل بطاقة تعطي تفاصيل المعالجة.
- الاطلاع على أهمية المطاوعة compliance.
- معرفة ما يجب فعله إذا تطورت لديهم علّة داخلة inter-current أو كرب وخيم: إذ يجب مضاعفة الجُرْعَة التالية وإخبار طبيبهم. إذا أغفل المريض جُرْعَة يجب عليه أخذها حين يتمكن من ذلك. يحافظ هكذا على المَدْخول اليومي الإجمالي، لأن كل مريض يجب أن يأخذ الجُرْعَة الضرورية الأدنـــى لضبط المرض.

معالجة العلّة الداخلة

Treatment of intercurrent illness

يستجيب قشر الكُظْر الطبيعي للكرب الوخيم Sever stress بإفراز أكثر من 300 ميلي غرام يومياً من الكورتيزول. تكون العلة الداخلة مجهدة ومعالجتها ملحة، ولاسيما *العداوى infections*؛ يجب مضاعفة جُرْعَة الكورتيكوستيرويد خلال العلة ثمّ تنقص تدريجياً عندما يتحسن المرضى. تُعَدّ المعالجة الكيميائية الفعّالة للعداوى الجرثومية ذات أهمية خاصة.

العداوى الفيروسية المُنكمشة قد تصبح شديدة خلال المعالجة بالستيرويد لأن الاستجابة المناعية للجسم قد تكون مَكبوتة على نحو كبير. يُعد هذا هاماً خصوصاً للمرضى المكبوتـــي المناعة المعرضين لفيروس الهربس النطاقي/الحماقي الذي قد يسبب علَة خاطفة Fulminant illness؛ قد يحتاج هؤلاء المرضى تحصيناً منفعلاً بالغلوبولين المناعي للحماق/الحلأ النطاقي، VZIG عند التمكن من تطبيق ذلك. يُعد الاستعمال المستمر للبريدنيزولون 20 ميلي غرام/يوم (أو ما يكافئها) كابتاً للمَناعَة immunosuppressive. لكن قد يفيد الكورتيكوستيرويد أحياناً في المعالجة بعد بدء المرض (التهاب الدرق، التهاب الدماغ)، وثمّة زمن للاستجابة المناعية لكي تحدث. حيث تعمل على كبت التأثيرات غير المرغوبة للاستجابات المناعية والتفاعل الالتهابـــي المفرط.

القيء يتطلب الإعطاء حَقْناً.

في حالة *الجراحة* التـــي يضاف فيها المعالجة بالستيرويد الكُظْري يجب أنْ يعطى المريض الهيدروكورتيزون 100 – 200 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً تمهيداً للتخدير. إذا كان هناك أي علامة تنبئ بوجود وهط Collapse مثل هبوط ضغط الدم،

خلال العملية، فيجب تسريب الهيدروكورتيزون داخل الوريد (100 ميلي غرام) فوراً. ما عدا ذلك، إذا لم توجد مضاعفات تكرر الجُرْعَة كل ست ساعات لمدة 24 – 72 ساعة ثم تنقص إلى النصف كل 24 ساعة حتـــى تصل إلى مستوى الجُرْعَة الطبيعية.

قد تغطى العمليات الجراحية الصغيرة مثل قلع الأسنان بالهيدروكورتيزون 20 ميلي غرام فموياً 2 – 4 ساعات قبل العملية وتعطى الجُرْعَة نفسها بعد العملية.

يجب في جميع هذه الحالات إتاحة التسريب الوريدي للاستعمال الفوري العاجل إذا لم يكن ما ذكر أعلاه كافياً. يجب استعمال هذه الاحتياطات عند المرضى الذين يعالجون معالجة أساسية بالكورتيكوستيرويد خلال السنة السابقة، لأن الجملة الوطائية /النُخاميَّة/ الكُظْرية، التـــي تكون كافية لحياتهم الاعتيادية، قد تفشل في الاستجابة الكافية للكرب الوخيم. إذا كانت المعالجة بالستيرويد مطولة، فيجب أخذ الاحتياطات لمدة سنتين بعد إيقافها. يعنـــي ذلك أن بعض المعالجة غير الضرورية قد أعطيت، لذا قد يكون الوهط الناجم عن القصور الكُظْري الحاد مميتاً وتُعد التأثيرات الاعتلالية illeffects للجُرْعات الزائدة القصيرة الأجل من الستيرويد أقل خطراً، تكون محصورة باحتمال ازدياد وقوع العدوى ووخامتها.

الجُرْعات وطرق الإعطاء
DOSAGE AND ROUTES OF ADMINISTRATION

تعتمد الجُرْعات كثيراً على الهدف الذي استعمل من أجله الستيرويد وعلى الاستجابة الفردية. لا يوجد جدول فردي ملائم لكل حالة ولكن ثمة أمثلة تظهر فيما بعد.

الشروع بالجُرْعات المجموعية Systemic commencing doses

- *من أجل الأدواء الخطيرة* مثل الذئبة المجموعية، التهاب الجلد والعضل: يعطى البريدنيزولون حتـــى 0.75 – 2.0 ميلي غرام/ كيلوغرام /يوم فموياً بجرعات مقسمة.
- *في تهديد الحياة*، يعطى البريدنيزولون حتـــى 70 ميلي غرام، أو ما يكافئه من الستيرويدات الأخرى. تزداد هذه الجُرْعَة فيما بعد في حال الضرورة حتـــى يُسيطر على المرض أو تحدث التأثيرات الضائرة؛ قد نحتاج للبريدنيزولون 2 – 3 ميلي غرام/كغ/يوم. يقدِّم السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide أو الآزاثيوبرين Azathioprine (راجع الفصل 15) مُساعدة قيمة؛ فقد يُعززان الضبط البدئي للمرض ويمتلكان أثراً موفراً Sparing effect لجُرْعَة الصيانة المطلوبة من البريدنيزولون.
- عادة ما تستعمل الآن، الجُرْعات النبضية الضخمة megadose pulses (ميثيل بريدنيزولون 1.0 غرام داخل الوريد يومياً لمدة ثلاثة أيام) وتتبع بجرعة مُداوَمة فموية من البريدنيزولون و/أو العامل الموفر للستيرويد steroid–sparing agent (أعلاه).
- في *الأمراض الأقل خطراً* مثل التهاب المفصل الروماتويدي: يعطى البريدنيزولون 7.5 – 10.0 ميلي غرام يومياً، يضبط فيما بعد بحسب الاستجابة.
- في بعض الحالات الخاصة، التـــي تشمل *إعاضة* قصور الكُظْر تعطى الجُرْعَة بناءً على معالجة المرض.
- في *المعالجة المستمرة* يستخدم المقدار الأدنـــى الذي يسبب التأثير المرغوب فيه. يجب أن يَقْبل المريض أحياناً الضبط control الناقص لأن الضبط التام، كما هو الحال في التهاب المفصل الروماتويدي، الممكن الحصول عليه، يكتنف استعمال جُرعات تؤدي لانسمام مديد، مثل تخلخل العظام، إذا استمرت المعالجة لسنوات. لذا يعدُّ القرار بالشروع بهذه المعالجة مسألة خطيرة عند المريض.

التطبيقات الموضعية Topical application (كريمات، داخل الأنف، استنشاق، حقن شرجية) تُستعمل التطبيقات الموضعية كمحاولات، غالباً ما تكون ناجحة، للحصول على تأثيرات موضعية، واجتناب التأثيرات المجموعية؛ تحقن أيضاً مُستَعْلَقات suspensions المحاليل داخل المفاصل والأنسجة الرخوة وتحت الملتحمة. قد تسبب التطبيقات الموضعية عندما تستعمل بجرعات كبيرة heavy امتصاصاً كافياً لكبت الوطاء، وتسبب أخرى تأثيرات غير مرغوبة. ذُكرت المستحضرات الفردية في النص في مكانها الملائم.

تنجم الانتقائية النسبية العالية للبيكلوميثازون الاستنشاقي في الربو عن توليفة combination طريق الإعطاء والفاعلية العالية وتحوله السريع إلى مُستَقلَبات عاطلة في الكبد إذا جرى امتصاصه (راجع الربو، الجلد)؛ مع ذلك قد يحدث أحياناً كبت وطائي/نخامي وسمية مجموعية.

موانع الاستعمال Contraindications. إن موانع استعمال الستيرويدات الكُظْرية لأجل كبت الالتهاب هي نسبية، تعتمد على الميزة المتوقعة. يجب أن تستعمل فقط في الحالات الخطيرة إذا كان المريض مصاباً بالسكري، لديه قصة اضطراب نفسي، قرحة هضمية، صرع، سل، فرط ضغط الدم أو فشل قلبـي. يتطلب وجود أي عدوى البدء بمعالجة كيميائية فعّالة قبل الستيرويد ولكن ثمّة استثناءات (بعض العداوى الفيروسية، راجع أعلاه). قد يسبب تطبيق الكورتيكوستيرويد موضعياً على العين الملتهبة تأثيراً كارثياً إذا كان الالتهاب ناجماً عن فيروس الهربس (الحلأ).

تزيد الستيرويدات التـي تحتوي الفلور (راجع أعلاه) من وخامة السكري لذا يجب اجتنابها في هذا المرض.

الاستعمال المديد للستيرويدات الكُظْرية Long term use of adrenal steroids يسبب الاستعمال المديد للستيرويدات الكُظْرية عند الأطفال على نحو أساسي المُشكلات نفسها المشاهدة عند البالغين ما عدا تأخر النمو الذي يعتمد نسبياً على الجُرْعَة. قد يكون ذلك غير هام ما لم تزد مدة المعالجة عن ستة أشهر؛ ويزداد النمو بعد سحب الستيرويد. قد تنقص جداول الجُرْعات المتقطعة (اليوم البديل) من اختطار تأخر النمو (نادراً، قد يفضل استعمال المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة corticotrophin، راجع أدناه).

ثمة مُشكلات أخرى قد تبدو أكبر عند الأطفال أكثر مما هي عند البالغين. فقد تكون العدوى الفيروسية الشائعة أثناء الطفولة أوخم، فإذا أخذ الطفل غير المنيع الستيرويد الكُظْري فقد يتعرض لإحدى هذه العداوى، فمن الحكمة محاولة الوقاية من المرض بإعطاء الغلوبولين المناعي النوعي الملائم (عند توافره).

إن *اللقاح الفيروسي الحي live virus vaccination* غير مأمون عند الأشخاص المكبوتـي المناعة immunosuppressed، فمثلاً قد يسبب إعطاء البريدنيزولون المجموعي أكثر من 2 ميلي غرام/كيلو غرام/يوم لمدة أكثر من أسبوع واحد في الثلاثة أشهر السابقة، لأنها قد تسبب المرض، لكن يُعطي التمنيع الفاعل باللقاحات المقتولة أو الذُوفانات (الذيفانات المُعَطَّلة toxoids) استجابة طبيعية ما لم تكن جُرْعَة الستيرويد عالية، حيث قد تكبت الاستجابة.

قد يحدث ارتفاع ضغط داخل القحف intracranial بسهولة عند الأطفال أكثر من البالغين.

توليفات الجُرْعَة الثابتة Fixed – dose combinations

يجب ألا تستعمل توليفات بجُرْعَة ثابتة من الستيرويدات الكُظْرية مع أدوية أخرى في قرص واحد، إذ قد تبطل أُسس استعمال هذه المستحضرات (راجع الفصل 7).

دواعي استعمال الستيرويدات الكُظْرية
• إعاضة العوز الهرمونـي • كبت الالتهاب • كبت المناعة • كبت فرط الإفراز الهرموني

استعمالات الستيرويدات القِشْرِيَّة الكُظرية
USES ADRENAL CORTICAL STEROIDS

المعالجة بالإعاضة REPLACEMENT THERAPY

قصور قشر الكُظْر الحاد (النُوَب الأديسونية)
Acute adrenocortical insufficiency (Addisonian crisis)

هو حالة إسعافية ويجب أن يعطى سكسينات صوديوم هيدروكورتيزون 100 ميلي غرام داخل الوريد مباشرة في حال *الاشتباه بالإصابة* أو قد يموت المريض.

- يوضع محلول كلوريد الصوديوم 0.9% مباشرة تسريباً وريداً ثم يضاف 100 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون إلى اللتر الأول، الذي يعطى على مدى ساعتين (قد نحتاج إلى عدة ألتار من السوائل في خلال 24 ساعة الأولى)
- يجب أن يعطى المريض بعدها الهيدروكورتيزون بمقدار 100

50 - ميلي غرام وريدياً أو عضلياً كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة؛ ثم كل 12 ساعة، يبدأ بالاستعمال الفموي عندما يكون ملائماً؛ البدء بالاستعمال الفموي عندما يكون ملائماً، 40 – 60 ميلي غرام يومياً إجمالاً عن طريق الفم على 2 – 3 جرعات.

تهدف المعالجات الأخرى إلى إعادة توازن الكهارل التي تعتمد على الظروف. يجب البحث عن سبب النوبة ومعالجته؛ الذي غالباً ما يكون العدوى infection. عندما تنخفض جُرْعَة الهيدروكورتيزون إلى أقل من 40 ميلي غرام يومياً، قد يُحتاج إلى إضافة قِشْرانيّ معدني (الفلودروكورتيزون) (راجع أدناه).

يستجيب فرط بوتاسيوم الدم في داء أديسون إلى التدبير المذكور أعلاه ويجب أن لا يعالج بالأنسولين بسبب اختطار هبوط سكر الدم الوخيم.

قصور قشر الكُظْر الأولي المزمن (داء أديسون)

Chronic primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease)

يستعمل الهيدروكورتيزون فموياً (15 – 40 ميلي غرام كجُرْعَة إجمالية يومياً) بجُرْعَة منخفضة ليحافظ على العافية ووزن الجسم، يُعطى ثلثا الجُرْعَة الإجمالية عند الصباح ويعطى الثلث الثالث عند المساء ليحاكي النُّظُم *النهاري الطبيعي* للإفراز[3]. أما المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة فهي عديمة الفائدة.

يستفيد بعض المرضى جيداً من الهيدروكورتيزون منفرداً، مع إضافة الملح أو بدونه، لكن يتطلب معظم المرضى جُرْعَة قليلة من الستيرويد القِشْرانيّ المعدني أيضاً (فلودروكورتيزون 50 – 200 مكروغرام مرة واحدة يومياً، فموياً). إذا توجب زيادة جُرْعَة الفلودروكورتيزون عن 500 مكروغرام يومياً، هي حالة غير مرجحة، يجب حينها الأخذ بالحسبان التأثير القِشْرانيّ السكري.

تحدد جُرْعات الهرمونات بأسلوب فردي بحسب التقدم السريري العام ولاسيما ملاحظة: الوزن، ضغط الدم، مظهر الوذمة، تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم المصلية والهيماتوكريت. تضبط جُرْعَة الفلودروكورتيزون مقابل فعالية الرينين renin البلازمية (مقايسة روتينية في عدد من المخابر الباثولوجية الكيميائية بوساطة المقايسة المناعية الشعاعية radioimmunoassay لمقدار الأنجيوتنسين–1 المنتج خلال زمن الحضانة لعينة البلازما). يفرز الرينين (من الجِهازُ المُجاوِرُ للكُبَيبات juxtaglomerular apparatus) استجابة إلى الاعتكاس الناقص لنفاد الصوديوم عند المرضى الذين يأخذون معالجة غير كافية بالإعاضة. تُضاعَف جُرْعَة الهيدروكورتيزون مباشرة في حال نشوء أي مضاعفة مرضية، مثل العدوى أو الحاجة للجراحة أو أي إجهاد آخر.

في *حال وجود القيء*، يجب أن تعطى الإعاضة الهرمونية حقناً دون تأخر.

لا توجد هناك موانع لاستعمال المعالجة بالإعاضة. وإن الاختطار ناجم عن حجبها بدلاً من إعطائها.

عندما يعالج بعض المرضى (ولاسيما المصابون بقصور النُّخاميَّة)، للمرة الأولى، فإنهم لا يستطيعون تحمل الجُرْعات الكاملة من الهيدروكورتيزون لإصابتهم بالشمق euphoria (النَّشاط وَمَرَحُ الجنون) أو بالانـزعاج النفسي؛ فيعطون 10 ميلي غرام يومياً. يمكن أن تُزاد الجُرْعَة عادة ببطء. تستعمل الجُرْعَة كاملة ويضبط السكري بإعطاء الأنسولين في حال الإصابة بالسكري.

قصور قشر الكُظْر الثانوي المزمن

Chronic secondary adrenocortical insufficiency

يحدث هذا في *قصور النُّخاميَّة*. من الناحية النظرية فإن المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة أفضل معالجة، ولكن مساوئ تكرار حقنها يجعل استعمال الهيدروكورتيزون هو المفضل. عادة ما يُحتاج

---

[3] قد يترافق ذلك مع تركيز بلازمي منخفض غير فيزيولوجي من الهيدروكورتيزون في فترة بعد الظهر afternoon المتأخر (مع فقد العافية). يفضَّل تدبير مثل هؤلاء المرضى بثلاث جرعات متساوية باليوم. يعبر *المسافرون جواً* بالرحلات الطويلة خط الطول من الشرق إلى الغرب (أكثر من 12 ساعة، يوم طويل): تُؤخذ جرعة إضافية قرب نهاية الرحلة. من أجل رحلات الغرب إلى الشرق (أكثر من 8 ساعات، يوم قصير): قد تؤخذ جرعة مسائية نظامية فوراً وتؤخذ الجرعة الاعتيادية في الصباح الباكر التالي. تضبط جرعة *العمال الليليين* وفقاً لطَرْز عملهم (Drug and Therapeutics Bulletin 1990 28:71).

إلى الهيدروكورتيزون بمقدار أقل مما هو في القصور البدئي. قلّما يُحتاج إلى هرمون مثبت للصوديوم، حيث تتحكم الغدة النُخاميَّة قليلاً في إنتاج الألْدوستيرُون التي تستجيب بدرجة رئيسية لتركيز البوتاسيوم البلازمي وجُملة الرينين أنجيوتنسين. يعطى الثيروكسين والهرمونات الجنسية عندما يكون الأمر ملائماً. ليس هناك اختلاف هام significantly عموماً عن معالجة قصور الكُظْر الأولي.

قصور قشر الكُظَر العلاجي المنشأ: السحب المفاجئ

Iatrogenic adrenocortical insufficiency :Abrupt withdrawal

(راجع أيضاً سحب المعالجة الدوائية بالكورتيكوستيرويد).

يحدث هذا عند المرضى الذين تلقوا معالجة دوائية مطولة بالكورتيكوستيرويد حديثاً التي تثبط إنتاج الهرمون المطلق للموجهة القِشْرِيَّة CRH من الوِطاء مما يؤدي إلى فشل كظري *ثانوي*. يعالج بعود بدء المعالجة أو يعالج وكأنه قصور حاد حسبما هو ملائم. يجب سحب المعالجة بالستيرويد تدريجياً لاجتناب نوب التوقف الحادة، وللسماح للوطاء والنُخاميَّة والكُظْر باسترجاع الوظيفة الطبيعية. عندما يتعرض، كذلك، المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويد للعدوى أو العملية الجراحية (كرب رئيسي) فيجب أن يعالجوا وكأنهم مصابون بقصور أولي.

قد لا يؤدي السحب المفاجئ، بعد استعمال جرعات كبيرة من الهرمون بهدف كبت الالتهاب أو الأرجية، إلى نوبة قصور كُظْري فقط، بل إلى نكس المرض، الذي كُبِتَ فقط ولم يَشْفَ. قد يعد هذا النكس وخيماً جداً، يهدد الحياة أحياناً.

المعالجة الدوائية PHARMACOTHERAPY

كبت وظيفة قشر الكُظْر

Suppression of adrenocortical function

ثمة محاولة لكبت إفراز الأندروجين الكُظْري في *المتلازمة الكُظْرية التناسلية والاسترجال الكُظْري*، من خلال تثبيط إنتاج المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة النُخاميَّة بوساطة البريدنيزولون أو الديكساميتازون. يعد كبت إنتاج الأندروجين فعّالاً بوجود فرط التنسج الكُظْري، لكنه غير فعّال بحضور الورم الكظري. لا تتأثر كَثْرَةُ الشَّعْرِ، الذي تكرهه النساء عند أنفسهن، على الرغم من الكبت الجيد، وبدء الحيض.

الاستعمال في الالتهاب والكبت المناعي

Use in inflammation and for immunosuppression

يمكن إعطاء وصف مختصر هنا.

تختار الأدوية ذات *التأثيرات القِشْرانيّة* السُكَّريّة، مثل البريدنيزولون، وهكذا لا تكون الجُرُعَات محددة بالتأثيرات القِشْرانيّة المَعْدنيَّة التي تكون حتمية بالهيدروكورتيزون. لكن يبقى أساسياً استعمال *جُرْعَة صغرى* تستطيع إنجاز التأثير المرغوب فقط. يجب أن يضحى جزئياً بالتأثير العلاجي أحياناً لاجتناب التأثيرات الضائرة، من أجل ذلك لم تثبت إمكانية فصل التأثيرات القِشْرانيّة السُكَّريّة عن بعضها؛ لم يعرف فيما إذا كان هناك احتمال للتخلص من التأثيرات التقويضية والإبقاء على الفعل المضاد للالتهاب. لا يستطيع الطبيب السريري في بعض الحالات، مثل المتلازمة الكلائية nephrotic، أن يحدد بالضبط الفعل الذي يريد أن يزوده به مطور الدواء drug developer.

استعمالات نوعية أخرى Further specific uses

يعتمد اتخاذ القرار بإعطاء الكورتيكوستيرويد عموماً على معرفة احتمالية وكمية المنفعة (مع الأخذ بعين الاعتبار أن الجُرْعَة العالية المطولة تسبب مضاعفات خطيرة حتماً مثل تخلخل العظم)، وعلى وخامة المرض وفيما إذا فشل المريض في الاستجابة على نحو مفيد للمعالجات الأخرى. إذ يمكن أن يمنح الخبراء معرفتهم الواسعة حول المرض. وفيما يلي بعض الأمثلة.

تستعمل الستيرويدات الكُظْرية في كل الحالات التالية تقريباً:

- *التهاب الجلد التقشري Exfoliative dermatitis* والفقاع pemphigus، في حال المرض الوخيم.
- *أدواء الكولاجين*، إذا كانت وخيمة مثل الذئبة الحمامية المجموعية، التهاب الشرايين العقدي، ألم العضلات الروماتزمي، التهاب الشريان ذي الخلايا العرطلة القحفية

(معالجة ملحة لحماية الرؤية)، التهاب الجلد والعضل.

- *الربو الوخيم الحاد*
- *الابيضاض اللمفاوي الحاد* (راجع الفصل 30)
- *فقر الدم الانحلالي المكتسب*
- *التفاعلات الأرجية الوخيمة* من جميع أنواعها، مثل داء المصل، الوذمة الوعائية، داء الشعرينات. لا [illegible] تسيطر وَحْدَها على التظاهرات الحادة للصدمة التأقية لأنها لا تؤثر بسرعة كافية
- *رفض غرس الأعضاء*
- *إصابة النخاع الحادة*: جُرْعَة مختصرة، ومبكرة، وعالية (لإنقاص الوذمة/الالتهاب)
- *التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتـــي*: تحسن الكورتيكوستيرويدات العافية، وتحسن وظيفة الكبد والنسجيات الكبدية؛ يفيد البريدنيزولون بحوالي 80% ويجب أن يستمر لفترة طويلة، حيث ينكس أغلب المرضى إذا سحب الدواء.

تستعمل الستيرويدات الكُظْرية في بعض حالات:

- *حمى الروماتزم.*
- *التهاب المفصل الروماتويدي.*
- *التهاب الفقار المقسط.*
- *التهاب القولون التقرحي والتهاب المستقيم.*
- *التهاب الأمعاء الناحي* (داء كرون).
- *الربو القصبـــي وحمى الكلأ* *hay fever* (التهاب الأنف الأرجي): وبعض حالات التهاب القصبات المترافقة بانسداد ملحوظ في المسالك الهوائية أيضاً.
- *الساركويد* sarcoidosis. إذا كان هناك فرط كالسيوم الدم أو تهديد لعضو رئيسي، مثل العين، فيكون إعطاء الستيرويد الكُظْري ملحاً. قد يؤخر من التليف الرئوي ويحسن تظاهرات الجهاز العصبـــي المركزي.
- *داء المرتفعات/داء الجبال الحاد*، إذ ينقص الوذمة الدماغية.
- الوقاية من *التفاعلات الضائرة* لعوامل التباين الشعاعي عند المرضى الذين أصيبوا سابقاً بتفاعل وخيم.
- *أدواء الدم الناجمة عن أضداد الدوران* مثل الفرفرية القليلة الصفيحات (قد تنقص أيضاً من الهشاشة الشعرية وتقلل من الفرفرية على الرغم من بقاء الصفيحات قليلة)؛ نَدْرَةُ المُحَبَّبات agranulocytosis.
- *أدواء العين.* الأمراض الأرجية والالتهاب غير الورمي الحبيبـــي للسبيل العنبـــي. لكنه قد يجعل العداوى الجرثومية والفيروسية أسوأ. يُعد استعمال الستيرويدات لكبت الالتهاب في العدوى عموماً غير مرغوب، يجب أن يترك لاختصاصي طب العيون وأن يشرك مع معالجة كيميائية فعَالة؛ يُعد هذا هاماً جداً في العدوى بفيروس الهربس. يجب فحص الكمال القرنوي Corneal integrity قبل الاستعمال الستيرويدي (بتستيل قطرة من الفلوريسئين). يسبب الاستعمال المطول للكورتيكوستيرويد كقطرات عينية الزرق glaucoma إذ يصاب واحد من عشرين من السكان (سمة وراثية a genetic trait). يطبق الهيدروكورتيزون والبريدنيزولون أو الفلوروميثالون flourometholone عموماً على شكل قطرات، أو حقن تحت الملتحمة.
- *المتلازمة الكلائية* *nephrotic syndrome*. يستجيب المصابون بتبدلات مرضية صغيرة جيداً للمعالجة اليومية أو المتناوبة. بإعطاء البريدنيزولون 60 ميلي غرام/يومياً، سوف تختفي 90% من البيلة البروتينية عند المرضى والتـــي في خلال 4 – 6 أسابيع، ومن ثم تتضاءل الجُرْعَة على مدى 4 – 3 أشهر. قد تحرض المعالجات الأطول حدوث التأثيرات الضائرة. يُعد النكس شائعاً 50% ولابدَّ أن توجد جُرْعَة أدنـــى من الستيرويد بحيث تحافظ على المريض بحالة جيدة. إذا كان الستيرويد غير مرغوب لأي سبب فسوف يكون البديل بإعطاء السيكلوفسفاميد أو الكلورامبوسيل. قد يستجيب التهاب كبيبات الكلى الغشائي لجُرْعَة عالية من الكورتيكوستيرويد مع الكلورامبوسيل chlorambucil أو بدونه.
- *ضروب مختلفة من الأمراض الجلدية* *A variety of skin diseases*، مثل الإكزيمة. قد تعالج الحالات الوخيمة بالضمادات المسدة Occlusive dressings إذا لم يرغب بالتأثير المجموعي، على الرغم من ذلك فقد يكون

الامتصاص هاماً (راجع الفصل 16).

• *النقرس الحاد الذي يقاوم الأدوية الأخرى* (راجع الفصل 15).

• *فرط كالسيوم الدم الناجم عن الساركويد والتسمم بالفيتامين D* يستجيب للمعالجة بالبريدنيزولون 30 ميلي غرام يومياً (أو ما يكافئها من الستيرويدات الأخرى) لمدة 10 أيام. يستجيب فرط كالسيوم الدم الناجم عن الورم النقيي myeloma وبعض الخباثات الأخرى بأسلوب متغاير. لا يستجيب فرط كالسيوم الدم الناجم عن فرط الدريقات parathyroid للستيرويدات.

• *ارتفاع الضغط داخل القحف الناجم عن وذمة الدماغ*، مثل الورم الدماغي أو التهاب الدماغ (قد ينقص التأثير المضاد للالتهاب من النفوذية الوعائية ويفعل خلال 12 – 24 ساعة): يعطى الديكساميتازون 10 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً (أو ما يكافئه) في البداية ثم 4 ميلي غرام كل 6 ساعات بالطريق الملائم، تنقص الجُرْعَة بعد 2 – 4 أيام وتسحب بعد مضي 5– 7 أيام؛ قد تستعمل جرعات أكبر في تلطيف الورم الدماغي غير القابل للجراحة.

• *المخاض المبتسر preterm labour*: (للأم) لتعزيز نضج رئة الجنين.

• *رشف الحمض المعدي* (متلازمة مندلسون).

• *الوهن العضلي الوبيل*: راجع الفصل 21.

• *السرطان*، راجع الفصل 30.

الاستعمال في التشخيص Use in diagnosis: اختبار كبت الديكساميتازون. يؤثر الديكساميتازون على الوِطاء (بأسلوب مشابه للهيدروكورتيزون) لينقص من نتاج الهرمون المطلق للموجهة القِشْرِيَّة (CRH)، لكنه لا يتداخل مع قياس الكورتيكوستيرويد في الدم أو البول. يشير الكبت الطبيعي لإنتاج الكورتيزول بعد إعطاء الديكساميتازون إلى سلامة المحور الوطائي/النخامي/ الكُظْري، بينما ينطوي فشل الكبت على فرط إفراز مَرَضي للهرمون الموجه لقشر الكُظْر ACTH من الغدة النُّخاميَّة أو للكورتيزول من الكُظْر. يستخدم الديكساميتازون بسبب فعله المطول (24 ساعة). ثمة عدة طرق لإجراء هذا الاختبار.

سحب المعالجة الدوائية

WITHDRAWAL OF PHARMACOTHERAPY

كلما كانت المعالجة طويلة الأمد كلما توجب أن يكون السحب أبطأ. عندما تستعمل لمدة لا تقل عن الأسبوع (كما في الربو الوخيم)، فإن سحبها يكون مأموناً، وينجز في بضع خطوات، على الرغم من وجود بعض الكبت الوطائي. عندما تستعمل لمدة أسبوعين، مع وجود رغبة في سحبها السريع، فينقص 50% من الجُرْعَة يومياً؛ ولكن إذا عُولج المريض لفترة أطول، فإن إنقاصها يترافق باختطار مضاعف لاندلاع المرض وحدوث قصور كظري علاجي المنشأ؛ لذا يجب السحب ببطء شديد، مثلاً 2.5 – 5 ميلي غرام من البريدنيزولون، أو ما يكافئها بفواصل 3 – 7 أيام.

يتضمّن المخطط البديل تنصيف الجُرْعَة أسبوعياً حتى الوصول إلى 25 ميلي غرام من البريدنيزولون أو ما يكافئه، تنقص بعد ذلك حوالي 1 ميلي غرام كل ثالث يوم أو سابع يوم. قد تكون أقراص الأطفال (1 ميلي غرام) مفيدة خلال السحب.

قد تكون هذه الجداول مع ذلك سريعة جداً (يزداد خلالها حدوث التعب، ومتلازمة dish – rag، أو نُكْس المرض). وقد يحتاج لمعدل أبطأ يعادل 1 ميلي غرام من البريدنيزولون (أو ما يكافئه) كل شهر ولاسيما عندما تقارب الجُرْعَة المستوى الفيزيولوجي المطلوب (تكافئ من البريدنيزولون 5 – 7.5 ميلي غرام يومياً).

يستعمل اختبار التتراكوزاكتريد Tetracosactride أو القياسات البلازمية للموجهة القِشْرِيَّة لتقييم شفاء الاستجابة الكُظْرية، يجب أن لا توحي النتائج الإيجابية بالشفاء الكامل على مقدرة المريض للاستجابة لحالات الكرب؛ أفضل ما تظهر به الحالة الأخيرة هو الاستجابة الوافية لنقص سكر الدم المحرض بالأنسولين (اختبار إضافي لاستجابة قدرة الوِطاء/ النُّخاميَّة).

يجب ألا تستعمل المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة لتسريع الشفاء القشري الكُظْري الضامر، إذ تسبب كبتاً آخراً للمحور الوطائي

النخامي الذي يعتمد عليه مستقبل المريض في الشفاء. يكفي الشفاء التام للوظيفة الوطائية/ النُّخاميَّة/ الكُظْرية لتدبير العلل الداغلة الوخيمة أو الجراحة الذي يتم خلال شهرين عموماً وأحياناً يحتاج أكثر من سنتين.

ثمّة العديد من *التقارير حول الوهط Collapse*، أو حتـــى الغيبوبة، التـــي تحصل خلال بضع ساعات من إهمال المعالجة بالستيرويد، مثل جهل المرضى بالاختطار الذي عَرَّضهم أطباؤهم إليه أو فشل حصولهم على الأقراص أو لأسباب أخرى تافهة؛ لكنها ليست ثابتة. يجب أن يُعْلَم المرضى حول مخاطر إهمال المعالجة، ويجب خلال المرض الداغل، استعمال المستحضرات (داخل العضل) بحرية. نُوقِشَ التخدير والجراحة عند المصابين بقصور قشر الكُظْر في مكان آخر في هذا الفصل.

تثبيط تخليق الستيرويدات الكُظْرية والهرمونات الستيرويدية الأخرى

Inhibition of synthesis of adrenal and other steroid hormone

تستعمل هذه العوامل في تشخيص أمراض الكُظْر وفي ضبط الإنتاج المفرط للكورتيكوستيرويد، مثل إنتاج المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة من أورام النُّخاميَّة (متلازمة كوشينغ)، أو الورم الغدي القشري الكُظْري أو السرطانة عندما لا يمكن نـــزع السبب. يجب أن تستعمل برعاية خاصة لأنها قد تُورث قصوراً كظرياً حاداً. تثبط بعض هذه العوامل تخليق الستيرويد.

ميتيرابون Metyrapone يثبط الميتيرابون إنزيم 11 – بيتا هيدروكسيلاز، الذي يحول طلائع 11 – ديوكسي إلى الهيدروكورتيزون، الكورتيكوستيرون والألْدوستيرُون. يؤثر على تخليق الألْدوستيرُون أقل مما يؤثر على القِشْرانيّات السُكَّرِيّة.

تريلوستان Trilostane يُحصر التريلوستان سبل التخليق المبكرة (3 – بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين) ولذا يثبط تخليق الألْدوستيرُون.

فورميستان Formestane هو مثبط نوعي للأروماتاز aromatase الذي يحول الأندروجينات إلى الإستروجينات. يعطى مدخر الحقن 250 ميلي غرام داخل العضل مرتين في الشهر في معالجة بعض المصابات بسرطانة الثدي الناكس على التاموكسيفين.

أمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide يُحصر مبكراً، ويقي من تحول الكوليستيرول إلى البريغنينولون Pregnenolone. لذا فهو يُحصر تخليق جميع الستيرويدات، الهيدروكورتيزون، الألْدوستيرُون والهرمونات الجنسية (بما فيها تحول الأندروجينات إلى الإستروجينات)؛ له استعمال في سرطان الثدي.

كيتوكونازول Ketoconazole هو مضاد فطري فعال له مقدرة على حصر تخليق ستيرول/ستيرويد (Sterol/steroid) (الأرغوستيرول في حالة الفُطريات). يثبط الغدد التناسلية وقشر الكُظْر عند الرجل، ويستعمل في متلازمة كوشينغ وسرطانة البروستات.

المناهضة التنافسية للستيرويدات الكُظْرية

COMPETIVE ANTAGONISM OF ADRENAL STEROIDS

سبيرونولاكتون Spironolactone يناهض الأثر المُثَبِّت للصوديوم الذي يمتلكه الألْدوستيرُون والقِشْرانِيّات المَعْدنِيَّة الأخرى. يستعمل في فرط الألْدوستيرُونية الأولية والثانوية (الفصل 26).

الهُرْمُونُ المُوَجِّهُ لِقِشْرِ الكُظْر ACTH (المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة)

Adrenocorticotrophic hormone ACTH (corticotropin)

المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة الطبيعية natural corticotropin تتألف من 39 حمضاً أمينياً عديدة الببتيد تفرز من الغدة النُّخاميَّة الأمامية؛ يُستحصل عليها من النُّخامات الحيوانية.

تكمن فعاليتها الفيزيولوجية في الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى (وهي أحماض أمينية شائعة عند كل الأنواع) وتكمن معظم الفعالية المناعية في الحموض الأمينية الخمسة عشر الباقية.

يستجيب إنتاج الغدة النُّخاميَّة من المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة بسرعة للمتطلبات الفيزيولوجية بآلية استتباب الارتجاع السلبي negative-feedback homeostatic المألوف. لما كان العمر النصفي للموجهة القِشْرِيَّة هو 10 دقائق وكان قشر الكُظْر يستجيب بسرعة (خلال دقيقتين) فمن البساطة التصحيح السريع لنتاج الستيرويد.

الموجهات القِشْرِيَّة التخليقية Synthetic corticotropins تمتاز هذه الموجهات القِشْرِيَّة بأن سلاسل الحمض الأميني أقصر (خالية من الأحماض الأمينية من 25 – 39) وأقل احتمالاً لأن تسبب أرجية خطيرة، على الرغم من ذلك فقد تحدث. إضافة لأنها غير ملوثة بالبروتينات الحيوانية التي لها أثر مُستأرِجات فعولة potent allergens.

تتراكوزاكتريد Tetracosactride (تتراكوزاكترين): يتألف من الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى الفعَالة بيولوجياً من المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة الطبيعية (من الإنسان أو الحيوان ولذا فهي تمتلك خصائص مشابهة له، مثل العمر النصفي وهو 10 دقائق).

الأفعال ACTIONS

تنبه المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة تخليق الكورتيكوستيرويدات (الذي يُعدّ فيها الهيدروكورتيزون الأهم) وبدرجة أقل أهمية الأندروجينات من قبل خلايا قشر الكُظْر. تمتلك تأثيراً صغيراً (عابراً) على إنتاج الألدوستيرُون، الذي قد يكون مستقلاً، في غياب المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة وفي ضمور خلايا القشر الداخلي.

يُضبَّط إطلاق المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة الطبيعية من الغدة النُّخاميَّة عن طريق *الهرمون المطلق للموجهة القِشْرِيَّة* (CRH أو الكورتيكوليبرين: Corticoliberin) بواسطة الوِطاء، يتأثر إنتاج المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة بالكروب البيئية بالإضافة إلى المستويات الدورانية للهيدروكورتيزون. إنَ التركيز البلازمي العالي لأي ستيرويد له تأثير قِشْرانيّ سكري يقي من إطلاق الهرمون المطلق للموجهة القِشْرِيَّة والكورتيكوتروبين، يؤدي نقصه بالتالي إلى قصور قشري كظري. يُعد هذا سبب الكارثة التي تلي الامتناع المفاجئ عن المعالجة بالستيرويد عند مريض معالج على نحو مزمن ولديه قشر كظري ضامر.

التأثيرات The effects تتضمّن تأثيرات المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة تحرر الستيرويدات (الهيدروكورتيزون، الأندروجينات) بفعلها على قشر الكُظْر. تسبب الجُرْعَة المطولة الثقيلة صورة سريرية لداء كوشينغ.

الاستعمالات Uses تستعمل المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة بدرجة رئيسية في التشخيص، وعلى نحو نادر في المعالجة. تُعد غير فعّالة عند أخذها فموياً ويجب أن تحقن مثل بقية الهرمونات الببتيدية.

الاستعمال التشخيصي Diagnositic use: تستعمل لاختبار مقدرة قشر الكُظْر على إنتاج الكورتيزول، بالاختبار القصير، يقاس تركيز الكورتيزول البلازمي (الهيدروكورتيزون) قبل الحقن العضلي للتتراكوزاكتريد (سيناكثين Synacthen) وبعده؛ تكون الاستجابة الطبيعية بارتفاع التركيز البلازمي للهيدروكورتيزون لأكثر من 200 نانومول/لتر. تكتنف التغايرات الأطول للاختبار في حالات الصعوبة استعمال مُستحضَر مَدْخَرِيّ depot formulation (الإطلاق المستدم Sustained – release) حقناً عضلياً. يحقن على سبيل المثال 1 ميلي غرام من المُدخَر يومياً لمدة ثلاثة أيام في الساعة 9 صباحاً، مع اختبار التتراكوزاكتريد tetracosactride القصير الذي ينجز في اليوم الثالث.

قلّما يكون لها *استعمال علاجي* ملائم لأن الهرمون الببتيدي يجب أن يحقن؛ لا يمكن الحصول على الفعل القِشْرانِيّ السكري الانتقائي (بدون التأثير القِشْرانِيّ المعدني)، والنتائج السريرية غير منتظمة. لا يمكن الاعتماد على المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة لتعيد نتاج الكورتيزول الكُظْري عندما يسحب الستيرويد بعد الاستعمال العلاجي المطول، كذلك لا تعيد المُوَجِّهَة القِشْرِيَّة الوظيفة الوِطائيّة/النُّخاميَّة المَكْبوتة كجزء من المحور الوِطائِيّ/ النُّخامِي/ الكُظْري.

المستحضرات Preparations

إن *التتراكوزاكتريد حقناً* هو مسحوق يُذوب في الماء مباشرة قبل حقنه وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد.

حقنة تتراكوزاكتريد الزِّنْك Tetracosactride Zinc

Injection (السيناكتين مدخري Synacthen Depot) حيث يُمتز الهرمون إلى فُسفات الزِّنْك ومنه ينطلق ببطء. يستعمل هذا الشكل البطيء التحرر في اختبار التتراكوزاكتريد الطويل.

الملخص

- ينتج الكورتيزول والألْدوستيرُون من قشر الكُظْر ولهما أدوار فيزيولوجية وفارماكولوجية رئيسية.
- تكون التراكيز الفيزيولوجية للكورتيزول أساسية في دعم الدوران وإنتاج الغلوكوز. تكون التراكيز الفيزيولوجية للألْدوستيرُون أساسية في الوقاية من فقدان الصوديوم المفرط.
- من أجل الاستعمالات الفارماكولوجية المجموعية، يستعمل البريدنيزولون أو الستيرويدات القِشْرِيَّة الكُظْرية الأخرى لأنها أكثر القِشْرانِيّات السُّكَّرِيَّة انتقائية، فهي تمتلك مثلاً فعالية قليلة مُثَبِّتة للصوديوم.
- قد يتطلب الإعطاء الموضعي (الجلد، الرئة)، ستيرويدات مفلورة أكثر فاعلية.
- تثبط القِشْرانِيّات السُّكَّرِيَّة تفعيل انتساخ العديد من السيتوكينات الالتهابية، فتعطيها أدواراً متعددة الاستعمال في معالجة العديد من الأنماط الالتهابية.
- يعَدُّ الفلودروكورتيزون ذو قيمة علاجية في العديد من الحالات المفقدة للصوديوم، وفي معظم حالات اعتلال الأعصاب المناعي الذاتـــي.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Boscaro M et al 2001 Cushing's syndrome. Lancet 357: 783–791

English J et al 1983 Diurnal variation in prednisolone kinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 33: 381

Freidy J F 1988 Reactions to contrast media and steroid pretreatment. British Medical Journal 296: 809

Hench P S et al 1949 The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic 24: 181, 277 (acute rheumatism). The classic studies of the first clinical use of an adrenocortical steroid in inflammatory disease. See also page 298 for an account by E C Kendall of the biochemical and pharmaceutical background to the clinical studies. Kendall writes of his collaboration with Hench, 'he can now say "17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone" and in turn I can say "the arthritis of lupus erythematosus". In sophisticated circles, however, I prefer to say, "the arthritis of L.E."'.

Hilditch K 2000 My Addison's disease. British Medical Journal 321: 645 (A patient's account of the disease.)

Lamberts S W J, Bruining H A, de Jong F H 1997 Corticosteroid therapy in severe illness. New England Journal of Medicine 337: 1285–1292

Lipworth B J 2000 Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. Lancet 356: 87–88

Lavin M J et al 1986 Use of steroid eye drops in general practice. British Medical Journal 292: 1448

Marx J 1995 How the glucocorticoids suppress immunity. Science 270: 232–233

Mitchell A, O'Keane V 1998 Steroids and depression. British Medical Journal 316: 244–245

Newton R W et al 1978 Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids. British Medical Journal 1: 73

35

السكَّرِي، الأَنْسولين، العوامل المضادة للسكري الفموية، السِمْنَة

Diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetes agents, obesity

الملخص

يصيب الداء السكَّرِي حوالي 1 – 2% من السكان المحليين. يتطلب التدبير العلاجي الناجح تعاوناً وثيقاً بين المريض والطبيب.

- السكَّري والأنسولين
- الأنسولين في الاستعمال الحالي (يتضمن اختيار المستحضرات، التأثيرات الضائرة، نقص سكر الدم، المقاومة للأنسولين).
- الأدوية الفموية المضادة للسكري
- معالجة السكَّرِيّ
- الحماض الكيتونـــي السكَّرِيّ
- الجراحة عند المرضى السكَّرِيّين
- السمْنة وفرط الوزن

السكَّرِي والأَنْسولين

Diabetes mellitus and Insulin

لمحة تاريخية HISTORY

أُعطي الأنسولين (كخلاصة لخلايا الجزيرة البنكرياسية) لأول مرة لمريض مُعْوَز الأنسولين عمره 14 عاماً في 11 كانون الثانـــي /يناير/ عام 1922 في تورنتو، بكندا. تبين أن مريضاً بالغاً يعانـــي من السكَّرِي قد تطور لديه المرض في عام 1920 وعاش، حتـــى عام 1968، بسبب الأنسولين، قال هذا المريض: إن العديد من الأطباء، بعد أن أُصيبوا بالمرض، قد أصبحوا اختصاصيين بهذا المرض... ولكن ذلك لم يحدث معي. كنت أدرس الجراحة عندما أصابنـــي السكَّرِي. ذكر كتاب Joslin الكبير: أنك قد تعيش لمدة أربع سنوات بالمَخْمَصَة starving إذا كنت محظوظاً. [ذهب إلى إيطاليا وبينما كانت صحته تتدهور، استقبل رسالة من صديقه الاختصاصي بالكيمياء الحيوية تقول] كان هناك ما يدعى "الأنسولين" ظهر باسم جيد في كندا، ما رأيك بالذهاب إلى هناك والحصول عليه. قلت له: لا شكراً لكَ؛ لقد جربت العديد من الدجالين من أجل السكَّرِي؛ سوف أنتظر وأرى. ثم أصبت بالتهاب الأعصاب المحيطية... وهكذا عندما أبرق لي صديقي يقول "لقد حصلت على الأنسولين – إنه يعمل – عُدْ بسرعة"، استجبت لذلك، عدت إلى مستشفى الكلية الملكية في لندن، وذهبت إلى المخبر عندما فُتح... كان كل ذلك تجريبياً لأجل [ليس لنا] معرفة أي شيء حوله... وهكذا قررنا أخذ 20 وحدة من الشكل المدور اللطيف. تناولت فطوراً جيداً البيض، ولحم الخنـــزير، والخبز المحمص. كنت لم أذق الخبز المحمص منذ شهور وشهور... كان بولي خالياً من السكر تماماً في الساعة الثالثة بعد الظهر. لم يحدث هذا منذ بضعة شهور. لذلك هتفنا (Cheer) لكل من Banting[1] وBest.

لكن أصبت في الساعة الرابعة بعد الظهر بشعور رعاشي فظيع وألم الجوع. كانت تلك معاناتـــي الأولى بنقص سكر الدم. لقد تذكرنا أن بانتينغ وبيست قد وصفا تأثير جرعة الأنسولين المفرطة عند الكلاب. تناولت بعض السكر

[1] G Banting and C H Best of Toronto, Canada (see also Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1922 7:251).

والبسكويت ثمّ أصبحت بعدها مباشرة بحالة جيدة[2].

يصنف السُكّري كما يلي:
النمط الأول: (سمي سابقاً، السُكّري المعتمد على الأنسولين، IDDM) الذي يحدث نمطياً عند الفتيان الصغار الذين لا يفرزون الأنسولين. **النمط الثاني:** (سمي سابقاً، السُكّري غير المعتمد على الأنسولين، NIDDM)، الذي يحدث نمطياً عند المسنين، السمان غالباً الذين يستبقون القدرة على افراز الأنسولين ولكنهم يقاومون فعله. تستعمل هذه المصطلحات والمختصرات في هذا الفصل.

مصادر الأنسولين Sources of Insulin

يُخلّق الأنسولين ويُخزّن (مرتبطاً مع الزنك) ضمن حبيبات في خلايا بيتا للجزر البنكرياسية. يفرز يومياً مقدار 30 – 40 وحدة، الذي يشكل 25% من محتوى الأنسولين الإجمالي في البنكرياس. يعَدُ تركيز الغلُوكُوز الدموي العالي العامل الرئيسي المحرض على إفراز الأنسولين.

الأنسولين هو عديد ببتيد ذو سلسلتين (سلسة A، تحوي 21 حمضاً أمينياً والسلسلة B، تحوي 30 حمضاً أمينياً) ترتبط بجسور ثنائية السلفيد disulphide. تُعد البنية الأساسية التي تمتلك فعالية استقلابية شائعة في كل أنواع الثدييات ولكن ثمة اختلافات صغيرة بين الأنواع، أدت إلى تطوير الأضداد عند كل المرضى المعالجين بالأنسولين الحيواني، إضافة إلى الشوائب التي لم يمكن اجتنابها في المستحضرات. تتضمّن مستحضرات الأنسولين ما يلي.

- **الأنسولين البقري Bovine** يختلف عن الأنسولين البشري بثلاثة حموض أمينية وهو أكثر مُستضدياً antigenic للإنسان من (تكويناً للأضداد) عند الإنسان.
- **الأنسولين الخنزيري Porcine** يختلف عن الأنسولين البشري بحمض أميني واحد فقط.
- **الأنسولين البشري Human** صنع في عام (1980) إما بالتعديل الإنزيمي للأنسولين الخنزيري، أو باستعمال الدنا DNA المأشوب لتخليق طليعة الأنسولين التي تشكل الجزيئة الطليعية للأنسولين. قد تم ذلك بإدخال اصطناعي للدنا DNA إلى *الإيشريكية القولونية* أو الخميرة yeast.

تمتلك الأشكال الثلاثة من الأنسولين متوالية الحمض الأميني نفسه، لكنها مصممة على نحو منفصل إلى أنسولين *emp* (الخنزيري المعدل إنزيمياً)، *prb* (طليعة الأنسولين المأشوب من الجراثيم) و*pyr* (طليعة الأنسولين المأشوب من الخميرة). على الرغم من أن أحد حوافز إدخال الأنسولين البشري كان لاجتناب إنتاج أضداد الأنسولين، كانت المستأرجات allergens تجاه الأنسولين الأقدم كبيرة وناجمة عن الشوائب في المستحضرات، واجتنبت على نحو جيد بالتساوي باستعمال الأنسولين البقري والخنزيري ذو المكون الوحيد والتنقية العالية. سُحبت المستحضرات الأخرى. لا يوجد اختلافات منهجية في الفعالية بين الأنسولين الحيواني والبشري، لكن يجب مراجعة أي تبديل في المستحضر الموصوف للمريض بعناية (راجع أدناه).

مُستَقبِلات الأنسولين Insulin Receptors

يرتبط الأنسولين مع الوحيدة ألفا α Subunit على مستقبلته. أما الوحيدة β فهي التيروزين كيناز التي تتفعل بارتباط الأنسولين وتجري فسفرتها الذاتية autophos-phorylated. تفسفر التيروزين كيناز أيضاً ركائز أخرى فتبتدئ بذلك شلال الإشارة signaling cascade ويتبعها استجابة بيولوجية. تتجلى مُستَقبِلات الأنسولين على سطح الخلايا المستهدفة (غالباً الكبد، العضلات، الدهن). يختلف عدد المُستَقبِلات على نحو عكوس مع تركيز الأنسولين الذي تتعرض له، فمثلاً يحدث انحطاط في عدد مُستَقبِلات الأنسولين (*down–regulation*) عند تعرضها لتركيز عالٍ من الأنسولين وتنقص الاستجابة للأنسولين (مقاومة الأنسولين Insulin resistance)؛ يزداد عدد مُستَقبِلات الأنسولين (*التنظيم الأعلى up-regulation*) عند تعرضها *لتركيز منخفض* من الأنسولين وتزداد الاستجابة للأنسولين. يمتلك مرضى السُكّري من النمط الثاني مقاومة للأنسولين.

يسبق فرط الأنسولينية بدء السُكّري ويعتقد بأن المقاومة قد تكون ثانوية للتنظيم النازل down regulation لمُستَقبِلات

[2] موجز من لورانس ر.د. عام 1961، مشفى الكلية الملكية Gazette 40:220 نُسخت من تسجيل حديث بعد محادثة العشاء dinner talk إلى طلاب جمعية تاريخية.

الأنسولين إضافة للحوادث داخل الخلايا ما بعد المُستقْبلة. تعَدُّ السِّمْنة obesity عاملاً رئيسياً في تطوير المقاومة للأنسولين. قد تشفى recover الاستجابة نحو الأنسولين عند المرضى كنتيجة للنظام الغذائي dieting، إذ ينقص إفراز الأنسولين وتزداد المُسْتَقْبِلات الخلوية وتصحح حساسية الأنسولين.

أفعال الأنسولين Action of Insulin

تتضمن تأثيرات تنبيه مُسْتَقْبِلات الأنسولين تفعيل الغلوكوكيناز والغلُوكُوزفسفاتاز. يزيد الأنسولين من نقل الغلُوكُوز إضافة لاستخدامه، لا سيما من قبل العضلات والنسيج الشحمي. تتضمّن تأثيراته ما يلي:

- *إنقاص غلُوكُوز الدم* نتيجة ازدياد قبط الغلُوكُوز في الأنسجة المحيطية (التـــي تحوله إلى غليكوجين أو دهن)، وإنقاص الإنتاج الكبدي من الغلُوكُوز (ينقص تعطل الغليكوجين وينقص استحداث السكر). عندما ينخفض تركيز الغلُوكُوز الدموي لأقل من العتبة الكلوية (10 ميلي مول/ لتر أو 180 ميلي غرام/100 ميلي لتر) تنقطع البيلة السُّكَّريّة، كذلك يحدث إدرار بولي تناضحي للماء والكهارل. لذا يحدث البوال والتجفاف والعطش المفرط. عندما يهبط غلُوكُوز الدم، تتنبه الشهية.
- *تأثيرات استقلابية أخرى.* يتعزز عبور الحموض الأمينية والبوتاسيوم إلى داخل الخلية إضافة إلى تمكين الغلُوكُوز من المرور عبر الأغشية الخلوية. يُنظم الأنسولين استخدام الكاربوهيدرات وانتاج الطاقة. يُعزز تخليق البروتين. ويثبط تعطيل الدهون (تحلل الشحم Lipolysis). يصبح السُّكَّري المعوز الأنسولين (النمط الأول) جفيفاً dehydrated نتيجة إدرار البول التناضحي، ومُصاباً بفرط كيتون الجسم بسبب تعطل الدهون بسرعة أكبر من إمكانية استقلاب مستقلبات الحمض الكيتونـــي.

الاستعمالات Uses

- يُعد السُّكَّري الاستطباب الرئيسي.
- يعزز الأنسولين مرور البوتاسيوم على نحو متواقت مع الغلُوكُوز إلى داخل الخلايا، ويستخدم هذا التأثير لتصحيح فرط بوتاسيوم الدم (راجع الفصل 26).
- يمكن استخدام نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين كاختبار لوظيفة الغدة النخامية الأمامية (يطلق هرمون النمو والموجهة القشرية).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يفرز الأنسولين من البنكرياس بصورة طبيعية، يدخل الوريد البابـــي ويمر مباشرة إلى الكبد، حيث يؤخذ نصفه. يدخل الباقي ويتوزع في الدوران المجموعي لذا يكون تركيزه (عند الأشخاص في الصيام) حوالي 15% فقط من مجموع الداخل للكبد.
- عندما يحقن الأنسولين تحت الجلد ويدخل إلى الدوران المجموعي فإن كلاً من الكبد والأعضاء المحيطية تستقبل التركيز نفسه.

قد يكون لهذا الاختلاف أهمية سريرية وهذا يفسر لماذا تحرر بعض مضخات الأنسولين المستمرة الأنسولين (راجع أدناه) داخل الصفاق بدلاً من تحت الجلد.

عادة ما يستعمل الأنسولين حقناً (تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد) لأنه يهُضم إذا ابتلِعَ. يمتص إلى الدم[3] ويتعطل في الكبد والكلية؛ يظهر حوالي 10% منه في البول. يبلغ عمره النصفي 3 دقائق.

لقد طوِّرت طرق بديلة إضافة إلى الإبر والمحاقن، يستفيد بعضها من حرائك الأنسولين ومنها: أقلام الأنسولين insulin pens (المجهزة بطليعة تحميل أو خرطوشة قابلة للاستعاضة)، والتسريب الخارجي والمضخات القابلة للغرس implantable pumps. تعَدُّ الطريقة الأخيرة ملائمة للتحكم الدقيق المستمر بوظيفة الارتجاع البيولوجي المجموعي biofeedback system، لكن هناك صعوبات من أجل الإعاضة الروتينية لعوز الأنسولين. لذا تستعمل مستحضرات الإطلاق المستمر (المَدْخَر Depot) للتزويد بأسلوب مناسب قريب للوظيفة الطبيعية

[3] يبلغ الأنسولين ذروة التركيز البلازمي (تحت الجلد) في خلال 60 – 90 دقيقة. يعد الامتصاص بطيئاً إذا كان هناك مرض وعائي محيطي أو تدخين، يعد الامتصاص سريعاً إذ أخذ المريض حماماً ساخناً أو استعمل الضوء فوق البنفسجي للسرير الشمسي. (الذي قد يحرض نوبة نقص سكر الدم) أو بالتمارين، تنجم هذه التأثيرات عن تبدلات في جريان الدم المحيطي.

والمتوافق على نحو ملائم مع الحياة اليومية. قُدِّم أيضاً أسلوب مطور (مرتفع الثمن حالياً) من مضخات التسريب الصغيرة Miniaturized التـــي يمكن استعمالها من قبل المرضى المعول عليهم.

الاختلافات بين الأنسولين البشري والحيوانـــي
DIFFERENCES BETWEEN HUMAN AND ANIMAL INSULIN

يمتص الأنسولين البشري بسرعة أكبر قليلاً من النسيج تحت الجلد مقارنة مع الأنسولين الحيوانـــي، ويمتلك مدة فعل أقصر قليلاً، وكذلك فإن الأنسولين البشري أقل استمناعاً immunogenic من الأنسولين البقري، لكن ليس أقل من الأنسولين الخنـــزيري.

عندما يُبدل المريض من الأنسولين الحيوانـــي، إلى الأنسولين البشري وكان يتناول أقل من 100 وحدة من الأنسولين الحيوانـــي فمن المحتمل أن يتطلب كمية أقل بحوالي 10% من الأنسولين البشري، وإذا كان يتناول أكثر من 100 وحدة أنسولين حيوانـــي، فهو يتطلب كمية أقل بحوالي 25% من الأنسولين البشري.

كان هناك اهتمام حول المرضى الذين يتناولون الأنسولين البشري الذين قد يعانون من نوب نقص سكر الدم الأكثر وخامة والأكثر تواتراً، لاسيما عندما ينتقلون من الأنسولين الحيوانـــي إلى الأنسولين البشري. قد تنجم الوقوعات عن التدبير العلاجي للمُشكلات بدلاً من الاختلافات الفارماكولوجية.

ثمة بينة على وجود وعي قليل تجاه نقص سكر الدم بالأنسولين البشري، فمثلاً قد تختلف الاستجابات الفيزيولوجية المنظمة - المعاكسة بين الأنسولين الحيوانـــي والبشري. يعانـــي المرضى المعالجون بالأنسولين البشري من أعراض وُدية adrenergic أقل (تعرق، رعاش، خفقان)، حيث تُعَدُّ هذه الأعراض تحذيراً مفيداً، بينما لا يوجد تبدل في الأعراض العصبية (اعتلال الأعصاب بنقص السكر) (الدوخة، الصداع، عدم القدرة على التركيز). قد ينجم ذلك عن نقص الوعي تجاه الاستجابة التناقضية لتحسن ضبط السكر. لذا يبدي المرضى ذوي المستوى الطبيعي من الهيموغلوبين المرتبط بالغليكوزيل (HbA1c) عدم تناقص في قبط الغلُوكُوز من قبل الدماغ خلال نوب نقص سكر الدم الذي يثير استجابة صماوية عصبية وعرضية عند المصابين بارتفاع مستويات الهيموغلوبين المرتبط بالغليكوزيل HbA1c (راجع Boyle et alK1995 في دليل القراءة الإضافية)

مستحضرات الأنسولين (الشكل 1.35)
PREPARATION OF INSULIN

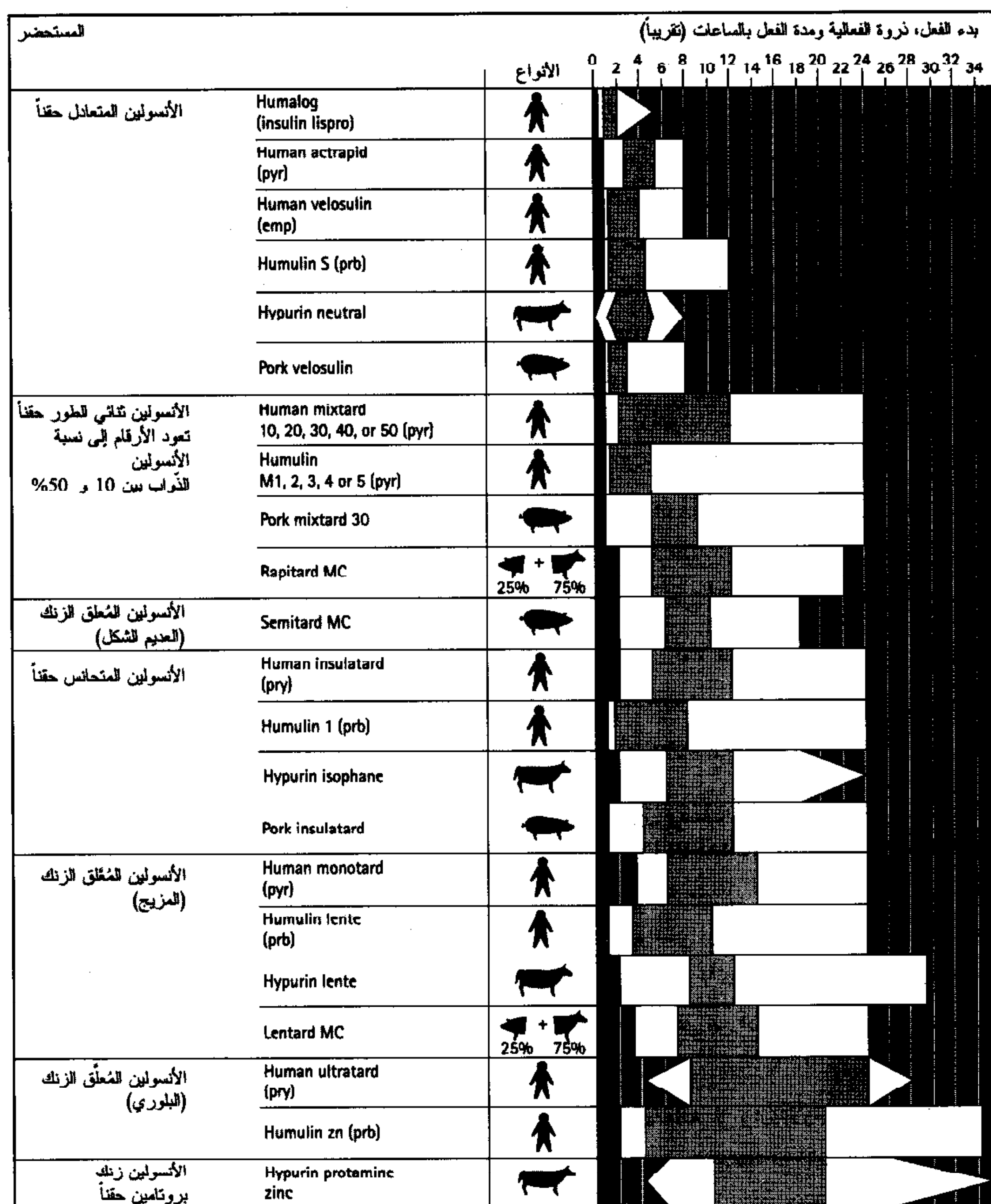
هناك ثلاثة عوامل رئيسية:

- القوة (التركيز)
- المصدر (البشري، البقري، الخنـــزيري)
- التركيبة formulation
  - محلول الأنسولين القصير الفعل للاستعمال تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد.
  - مستحضرات الأنسولين المتوسطة الفعل والمديدة الفعل (إطلاق مستديم) حيث عُدِل الأنسولين فيزيائياً بتوليفه مع البروتامين أو الزنك ليعطي مُعَلّقاً عديم الشكل أو بلورياً؛ تعطى هذه المحاليل تحت الجلد وتتفكك ببطء لتطلق الأنسولين الذوّاب (لا ينصح بالإعطاء العضلي، فقد يكون المساق الزمنـــي لإطلاقه مختلف).

تقاس الجرعة الآن باستخدام *وحدات دولية* مُعايَرة من خلال المقايسة الكيميائية.

يكون التدبير العلاجي للسكري باختبار أحد أنماط مستحضرات الأنسولين الأربعة (الحيوانـــي، أو البشري)، التالية:

1. الأنسولين ذو مدة *الفعل القصيرة* short duration (وذو بدء سريع): الأنسولين الذوَّاب (الأنسولين المُتعادل). أضيف حديثاً لهذا الصنف، الأنسولين ليسبرو Insulin Lispro (Humalog)، هو أنسولين بشري معدل بمعاكسة اثنتين من الحموض الأمينـــي فينتج عن ذلك أنسولين ذو بدء فعل سريع جداً very rapid of action (خلال 15 دقيقة من الحقن)، ويتشابه معه كذلك الأنسولين أسبارت Insulin Aspart.



prb- المنتج من prc لأنسولين المُخلق من الجراثيم باستخدام تكنولوجيا DNA المأشوب
pyr- المنتج من طليعة مخلقة من الخيرة باستعمال تكنولوجيا DNA المأشوب
emp- المنتج من التعديل الإنزيمي للأنسولين الخنزيري

الشكل 1.35: مخطط الأنسولين. أعيد إنتاجه بسماح من الدليل الشهري للاختصاصات الطبية. يخضع هذا المخطط للتبدل عندما تطور الشركات منتجاتها.

2. الأنسولين ذو مدة *الفعل المتوسطة* Interimediate duration (بطيء بدء التأثير): أنسولين متجانس، مُعَلَق الأنسولين مع البروتامين، أو الأنسولين المُعَلَق الزنك، المزيج العديم الشكل أو البلوري.

3. *الأنسولين ذو مدة الفعل الأطول* Longerduration: الأنسولين المُعَلَق الزنك، أو البلوري، أو البروتامين زنك أنسولين (الأنسولين المُعَلَق مع كلٍ من الزنك والبروتامين).

4. الأنسولين *المزيج* mixture من الذَوّاب مع المتجانس isophana، يدعى رسمياً بالأنسولين الثنائي *الطور biphasic insulin*. يتوفر الآن أيضاً أنسولين مضاهئ مزيج قصيرة الفعل. تتوفر مركبات الأنسولين المزيجة الأخرى، لكنها قليلة الاستعمال.

تسمية الأنسولين Insulin Nomenclature

ثمة التباس محتمل. فقد نشأت المشكلات لأن الأنسولين كحزيئة طبيعية (تختلف قليلاً بين الأنواع)، قد تمت صياغته بعدة طرق - استطاعت هذه الطرق جزئياً تحقيق المتطلبات المختلفة للمريض، وعكست جزئياً العمليات الصناعية المختلفة المستعملة من قبل الشركات الصيدلانية. والحمد لله، فثمّة مراعاة للعلاقة بين المستحضرات لكن من المفيد القيام بشرح بعض الالتباسات المتبقية.

- الأنسولين *الذوّاب soluble* insulin هو الأنسولين *المتعادل* neutral نفسه؛ يفضل كتيب الوصفات الوطنية البريطاني BNF المصطلح الأول، لكن مصطلح المتعادل مُصادق عليه دولياً من قبل INN، يرجع إليه عند وجود مستحضرات حمضية ومتعادلة الباهاء من الأنسولين الذَوّاب. يتوافر الأنسولين البشري، الخنزيري، والبقري.
- الأنسولين *المتجانس Isophane* Insulin يعَدُ الاسم الوحيد المصادق عليه كمُعَلَق للأنسولين مع البروتامين. يتاح منه أنسولين بشري، خنزيري وبقري والأخير؛ نادر الاستعمال.
- الأنسولين *ثنائي الطور Biphasic* Insulin، هو مزيج مسجل الملكية من الأنسولين الذَوّاب المتعادل والمتجانس، يحتوي الأنسولين الذَوّاب المتعادل بتركيز 10% و50% من تركيز الأنسولين الإجمالي. يتوفر منه أنسولين بشري، خنزيري وبقري لكن أغلب المستحضرات في هذه المجموعة من الأنسولين البشري. تَنْزِع هذه المستحضرات حاجة المرضى لمزج الأنسولين الذَوّاب والمتجانس، دون فقدان مرونة الإعطاء للمقدار الصحيح من الأنسولين الذَوّاب (المتعادل) ليغطي الوجبة التابعة للجرعة.
- *مزيج مُستعلق أنسولين الزنك mixed insulin zinc suspension*، هو مزيج مُربك، واسم مسجل الملكية موافق عليه كمزيج من مستعلق الزنك البلوري والعديم الشكل، وهو ليس الأنسولين ثنائي الطور نفسه. تمتلك التركيبات المسجلة الملكية في هذه المجموعة أزمنة مختلفة من مساقات الفعل courses of action (راجع الجدول 1.35) تعتمد على النسب (غير الرسمية) من المستعلق العديم الشكل والبلوري، لا يتوقع من المرضى أو الأطباء تبديل التركيبة الموصوفة.

يكمن الشيء الهام للطبيب بالحصول على المعرفة الجيدة لمجال من المستحضرات بحيث يخدم معظم المرضى. (راجع نظام الأنسولين وطرق الحقن).

ملاحظات حول وصف الأنسولين
NOTES FOR PRESCRIBING INSULIN

لا توجد حاجة للتبديل عند المصاب بالسُكَّريّ المستقر من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. إذ عادة ما ينجم المتطلب غير المفسر لأكثر من 100 وحدة يومياً عن عدم المطاوعة وبدرجة أقل عن الأضداد ولذا سُحِبَت مستحضرات الأنسولين القديمة.

الأرجية Allergy لا تزال الأرجية تحدث تجاه المضافات (بروتامين)، تجاه المواد الحافظة مثل الفينول phenol والكريزول cresol أو تجاه الأنسولين نفسه. قد تأخذ شكل تفاعلات موضعية (التهاب أو ضمور دهني) أو مقاومة على الأنسولين.

الأضداد Antibodies تجاه الأنسولين، شريطة أن تكون متوسطة بالكمية، قد تكون من الميزات. تعمل هذه الأضداد كحامل أو مخزن، تربط الأنسولين بعد حقنه وتطلقه ببطء عند انخفاض مستوى الأنسولين الحر في البلازما. تسهل هذه

الطريقة فعل الأنسولين وتطيله. بينما تسبب تراكيز الأضداد العالية جداً مقاومة للأنسولين.

التوافق Compatibility. قد يُمزج الأنسولين الذوّاب في المحقنة مع مستعلق أنسولين الزنك (العديم الشكل، البلوري) ومع المتجانس والأنسولين الممزوج (الثنائي الطور)، الذي يستعمل مباشرة: لكن ثمّة أنواع من الأنسولين يكون فيها البروتامين كحامل ويرتبط البروتامين الاحتياطي مع بعض الأنسولين المتعادل القصير الفعل، مخففاً بذلك من تأثيراته.

الأنسولين داخل الوريد Intravenous insulin. يجب أن يستعمل الأنسولين الذوّاب (المتعادل، الصافي) حقناً فقط.

إن القوة المعيارية لمستحضرات الأنسولين هي 100 وحدة بكل ميلي لتر واحد في عدد كبير من البلدان الكبيرة النامية. يمكن قياس الجرعات المنخفضة جداً بمضبوطية بوساطة محاقن خاصة حديثة. لا تزال هناك محاليل من 40 وحدة و80 وحدة أنسولين متاحة في العديد من البلدان، ويجب على مقدمي الرعاية الصحية أن يدركوا ذلك.

الأنسولين في الاستعمال الحالي

Insulin in current use

اختيار المستحضر CHOICE OF PREPARATION

يجب أن تكون مستحضرات الأنسولين دقيقة ولابدّ أن تكون قوتها موّحدة ومتجانسة في جميع أنحاء العالم من أجل صحة الملايين من مرضى السُّكّريّ وسلامتهم. سمح التقدم التكنولوجي الآن بتوحيد التقييس البيولوجي للأنسولين الحيواني حتى يستبدل به طرق كيميائية فيزيولوجية (الاستشراب السائل الرفيع الانجاز: HPLC).

الأنسولين الذوّاب حقناً Soluble insulin injection. يعَدُ الأنسولين الذوّاب (النظامي، المتعادل) أنسوليناً مائياً. بسيط الاستعمال، يعطى تحت الجلد 2 – 3 مرات يومياً، قبل 30 دقيقة من الوجبات. إذا استعمل بأسلوب مفهوم فإن اختطار تفاعل نقص سكر الدم يكون قليلاً. عندما ينبغي تأخير الوجبة الطعامية، فيجب حينها تأجيل حقن الأنسولين.

يمكن إحكام الجرعة بسهولة طبقاً لقياس غلُوكُوز الدم الذاتي[4]. ولذلك غالباً ما يستعمل لموازنة احتياج مرضى السُّكّري من الأنسولين وكذلك يستعمل دائماً في معالجة الحماض الكيتوني السُّكّري. أن أكبر مساوئ الأنسولين الذوّاب عند الاستعمال المديد هي الحاجة للحقن المتكررة، وحدوث ارتفاع غلُوكُوز الدم قبل الإفطار.

يكون الأنسولين الذوّاب متعادلاً ومُصَحَّحاً إلى الباهاء 7.0. لم تعد مستحضرات الأنسولين الذوّاب الحمضي متوافرة.

الأنسولين الذوّاب (المتعادل) داخل الوريد يستعمل في الحماض الكيتوني السُّكّريّ. قد يعطى بأسلوب متقطع (داخل الوريد أو عضلياً) ولكن يفضل التسريب المستمر. إذا سُرِّب الأنسولين في محلول ملحي فيزيولوجي (40 وحدة/لتر) فقد يفقد 60 – 80% من خلال ارتباطه مع سائل الحاوية والأنبوب fluid container and tubing. لابدَّ من أخذ الجرعة بالحسبان. قد يضاف مستضد جَيْنَائيّ polygeline (haema-ccel) ليرتبط مع الأنسولين ويتنافس مع الجهاز apparatus ويحمل الأنسولين إلى الجسم.

يوصى باستعمال مضخة تسريب بطيئة للمحلول المُركز concentrated solution (أنسولين 1.0 وحدة/ميلي لتر). ربما يكون فقدان الأنسولين قليلاً ويكون التحكم بالجرعة مضبوطاً أكثر عندما تستعمل محاليل مخفّفة أكثر. (من أجل الجرعات الوريدية راجع الحُماض الكيتوني السكري، لاحقاً) يعَدُ الأنسولين ملائماً للإعطاء بالتسريب المستمر داخل الوريد بعمره النصفي القصير (5 دقائق) يعني ذلك أن تركيزه البلازمي يصل بسرعة للحالة الثابتة بعد بدء التسريب أو بتعديل سرعة التسريب ($5 \times t_{1/2}$ ، راجع الفصل 7). يجب أن

[4] إن التأثير الضائر للرصد الذاتي السهل هو أنَّ قلّة من المرضى الوسواسيين، الذين أُخبروا بالرغبة بالمحافظة على تراكيز الغلوكوز الدموية ضمن المجال الطبيعي للوقاية من مضاعفات السكري، قد أصبحوا موسوسين obsessed بهذا الرصد، ويعانون من قلق كبير عندما يكتشفون أن ذلك، في الحقيقة، تموجات طبيعية. ثمّ يبدلون جرعات الأنسولين اليومية وهكذا يتحرض نقص سكر الدم المتكرر، فمثلاً حدثت 33 نوبة نقص سكر الدم عند مريض واحد خلال 44 يوماً، كان العديد منها مصحوباً بفقد الوعي. (Beer S F et al 1989 British Medical Journal 298: 362).

لا تعطى مستحضرات الأنسولين المديد (الإطلاق المستمر) داخل الوريد.

مستعلق أنسولين الزنك والأنسولين المتجانس Insulin Zinc suspension and isophane insulin (راجع الشكل 1.35) هي مستحضرات ذات إطلاق مستمر إذ تكون سرعة إطلاقها مضبَّطة بتعديل حجم الجُسَيم particle size. يمكن مزج الأنسولين المتعادل الباهاء والأنسولين الذَوَّاب معاً دون أن يبدل ذلك من المساق الزمنـــي لتأثيرهما وتكون هذه المستحضرات ملائمة جداً.

مدة الفعل Duration of action يعيش المرضى بدورة 24 ساعة، وببساطة فإن الأنسولين الذي مدة فعله تزيد عن 24 ساعة قد يسبب المشكلات، خصوصاً نقص سكر الدم الصباحي المبكر.

الجرعة والاستعمال DOSE AND USAGE

يساوي النتاج اليومي الإجمالي من الأنسولين الداخلي المنشأ من الخلايا الجزيرية البنكرياسية 30 – 40 وحدة (حُددت بالاحتياج التام عند المرضى المستأصل البنكرياس لديهم)، وغالباً ما سيحتاج السُكَّرِيّون المعتمدون على الأنسولين حوالي 30–50 وحدة/يوم (0.5–0.8 وحدة/كيلو غرام) من الأنسولين (ثلثان عند الصباح وثلث عند المساء).

المعالجة الأولية لمرضى النمط الأول IDDM من السُكَّرِيّ، الذين لا يحضرون للعيادة بالحماض الكيتونـــي، عادة ما تكون هذه المعالجة خارج المستشفى مع إعطاء حقنتين من الأنســولين المتوسط الفعل أو الأنسولين المزيج. تتضمن البدائل الأخرى، الأنسولين الذَوَّاب قبل كل وجبة، ويتبعه الأنسولين المتوسط الفعل فيما بعد عند النوم. يُسرد فيما يلي بعض الإرشادات حول متطلبات الجرعة اليومية الأولية:

- 0.3 وحدة/كيلو غرام (16 – 20 وحدة يومياً)
- تزداد حتـــى 0.5 وحدة/كيلو غرام

تصحح الجرعة بحسب رصد غلُوكُوز الدم[5] المعتاد (أو البول، إذا كان مقياس الغلُوكُوز غير متاح). يجب أن تكون زيادة الجرعة الإجمالية 4 وحدات بفترات 3 – 4 أيام.

إذا تقرر إعطاء الجرعة كحقنة واحدة باليوم للمريض، فقد يعطى عندئذ الأنسولين المتجانس المتوسط الفعل بمقدار 14 – 10 وحدة. قد تزداد الجرعة (4 وحدات) بأيام متناوبة. قد يُضاف الأنسولين الذَوَّاب (المتعادل)، أو يستعمل الأنسولين (ثنائي الطور)، وفقاً لاستجابة المريض.

يعطى المرضى عادة عندما يستقرون الأنسولين ثنائي الطور أو مزيج من الذوّاب، الأنسولين البشري القصير الفعل، والمستعلق المديد الفعل مع البروتامين أو الزنك.

تؤدي الجرعة المفرطة من الأنسولين إلى فرط الأكل overeating والسِمْنَة obesity؛ تؤدي أيضاً إلى نقص سكر الدم (الليلي خاصة)، الذي قد يتبع بفرط سكر الدم الصباحي الارتدادي الذي يعالج بأسلوب خاطئ بزيادة الأنسولين، مما يوطد دائرة مَعيبة (أثر سوموجي Somogi effect).

يزيد النشاط الفيزيائي من استخدام الكربوهيدرات والحساسية تجاه الأنسولين، لذا فثمة ترجيح لنقص سكر الدم عند المريض المستقر الذي يبدل فجأة من حياة غير فعَّالة إلى حياة شديدة النشاط. عندما يحدث ذلك يجب زيادة الكربوهيدرات في النظام الغذائي و/أو انقاص جرعة الأنسولين حتـــى الثلث ثم يعاد ضبطها بحسب الاحتياج. يكون هذا واسماً Marked بدرجة أقل عند المرضى الذي يتناولون الأدوية الفموية.

راجع أيضاً المعالجة الانتقائية والحماض الكيتونـــي.

التأثيرات الضائرة للأنسولين
ADVERSE EFFECTS OF INSULIN

تعتمد التأثيرات الضائرة للأنسولين على نحو رئيسي على الجرعة المفرطة[6]، يعتمد الدماغ على الغلُوكُوز كمصدر للطاقة، لذلك فإن تركيز غلُوكُوز الدم الكافي يكون أساسياً للتزود بالأوكسيجين الكافي، وقد يؤدي نَقْصُ سُكَّرِ الدَّم

---

[5] إن مجال غلوكوز الدم (على الريق) الصيامي Fasting السوي هو 5.8 – 3.9 ملي مول/لتر (70 – 105 ميلي غرام/100 ملي لتر).

[6] سُجلت الجرعة المفرطة الانتحارية (عند السكريين). استُعمل الاستئصال الجراحي للجلد والنسيج تحت الجلد على نحو فعّال في مَقرِ حقن جرعة كبيرة من الأنسولين المديد المفعول.

hypoglycaemia إلى الغيبوبة، الاختلاجات وحتـــى الموت (عند 4% من مرضى السُكّري دون عمر 50 عاماً).

يسهل تفريق نقص سكر الدم الناجم عن فَرْطُ كيتونِ الجِسْمِ ketosis السُكّري الوخيم عادة عن الأسباب الأخرى للغيبوبة، التـــي تكون مرجحّة عند المريض السُكّري كما هي عند أي شخص آخر. لا يصحّ الدفاع عن الإعطاء الأعمى للغلُوكُوز داخل الوريد للسكريين المصابين بغيبوبة على أساس أن ذلك قد ينعشهم إذا كانوا مصابين بنقص سكر الدم ولن يؤذيهم إذا كانوا مصابين بفرط سكر الدم. ثمّة قلّة من السُكّرِيّين المعتمدين على الأنسولين المصابين بغيبوبة يكون لديهم فرط بوتاسيوم الدم وقد تسبب إضافة الغلُوكُوز لديهم تفاقم خطر ارتفاع بوتاسيوم المصل وترجيح حدوثه (آلية غير محددة)، على نحو مُتباين فقد يسبب الغلُوكُوز عند المرضى غير السُكّرِيّين هبوطاً في بوتاسيوم المصل.

قد يتظاهر نقص سكر الدم باضطرابات النوم (كوابيس) والصداع الصباحي. راجع تفاصيل العلاج.

يعَدُ الحَثَل الشَحْمِيّ *lipodystrophy* من التأثيرات الضائرة الأخرى للأنسولين (الضمور atrophy أو الضخامة hyper-trophy) في مَقرَات الحقن (وهي نادرة بالأنسولين الخنـــزيري المنقى والأنسولين البشري) بعد الاستعمال المتكرر. يكون الحثل الشحمي بشع المنظر، لكنه غير ضار، يجب عدم استخدام مقر الحقن نفسه بعد ذلك، فقد يكون الامتصاص غريب الأطوار، قد يحرض المريض على الاستمرار إذا تطور لديه تخدير موضعي، كما يحدث أحياناً. قد يكون الضمور الشحمي أرجياً وقد تنجم الضخامة الشحمية عن فعل استقلابـــي موضعي للأنسولين. تتظاهر الأرجية الموضعية أيضاً بحكة وكتل حمراء مؤلمة.

تُعد *التفاعلات الأرجية المعممة* نادرة، لكن قد تحدث بأي نوع من الأنسولين (بما فيها البشري) ولأي مُقَوِّم constituent من التركيبة. قد تصحح المُشاكلات الأرجية إذا بدِّل الاسم التجاري للأنسولين، لاسيما إلى مستحضرات عالية النقاوة (أو إلى أحد الأنواع المختلفة بطرز صناعتها). لكن الزنك الذي يوجد في كل أنواع الأنسولين (على الرغم أنه قليل في الأنسولين الذَوَّاب) قد يكون مستأرجاً.

معالجة نوب نقص السكر الدم
TREATMENT OF A HYPOGLYCEMIC ATTACK

كثيراً ما تعتمد الوقاية على ثقافة المريض، لكنها مظهر غير قابل للاجتناب عند الضبط المشدد للسكري. ينبغي للمرضى أن لا تفوتهم الوجبات ويجب أن يكونوا على علم بالأعراض المبكرة للنوبة، وأن يحملوا الغلُوكُوز دائماً معهم[7]. تتم المعالجة باعطاء السكّر، إما عن طريق الفم إذا كان المريض ما يزال قادراً على البلع أو الغلُوكُوز (دكستروز) داخل الوريد – 50 20 ميلي لتر من محلول 50% مثلاً 10 – 25 غرام؛ يُعد هذا التركيز مهيجاً إذا حدث تَسَرُّباً extravasation لاسيما أن أوردة السُكّرِيّين تُعد ثمينة precious، لذا يُضغط الوريد بعد إتمام الحقن مباشرة؛ إن إعطاء 50 – 125 ميلي لتر من غلُوكُوز 20% هو أقل تشكيلاً للخُثار، إذا كان متوافراً. لكن الاستجابة تكون أقل شدة. يجب إعطاء الوجبة للمريض لاجتناب النكس. إذا لم يستجب المريض خلال 30 دقيقة، فقد يكون بسبب الوذمة الدماغية، التـــي تشفى ببطء وقد تتطلب المعالجة بالديكساميتازون داخل الوريد. إذا كان المريض مصاباً بنقص سكر الدم الوخيم أو إذا أعطي مقادير كبيرة من الأنسولين أو مركبات السلفونيل يوريا، فيعطى حينها الغلُوكُوز 20% تسريباً داخل الوريد. تسبب أحياناً النوب الوخيمة جداً أذيةً دائمة في الجهاز العصبـــي المركزي. (راجع أيضاً الغلوكاغون، لاحقاً).

يجب أن يُراجع التدبير العلاجي للمريض بعناية مع المساهمة التثقيفية الملائمة بعد الشفاء حول النوبة الوخيمة وتوضيح السبب. يعالج نقص سكر الدم الناجم عن أسباب أخرى، مثل الكحول، بأسلوب مشابه.

مقاومة الأنسولين والهُرْمونات التي تزيد غلُوكُوز الدم
INSULIN RESISTANCE AND HORMONES THAT INCREASE BLOOD GLUCOSE

قد تنجم مقاومة الأنسولين من المحطاط عدد من

---

[7] قد يكون من المفيد في المراحل المبكرة من المعالجة بالأنسولين تدريب المرضى على المعاناة من نقص سكر الدم لمرة واحدة وذلك بتأخير وجبة طعام.

المُستَقبلات و/أو انحطاط ألفتها (راجع أعلاه) أو عن عيوب بآليات ما بعد المُستَقبلات.

أن مريض السُّكَّري الذي يتطلب أكثر من 200 وحدة يومياً هو نادر ويعدُّ مقاوماً للأنسولين (يحتاج المرضى أحياناً أكثر من 5000 وحدة يومياً). لقد أصبحت مقاومة الأنسولين أقل حدوثاً بالإتاحة الواسعة للأنسولين المنقى، ذي المُكَوِّن الوحيد والأنسولين البشري. إذا كان هذا المتطلب مكتسباً وحقيقياً فقد يكون ناجماً عن ارتباط الأنسولين مع الأضداد في معقد عاطل بيولوجياً (على الرغم من إمكانية تفككه كما هو الحال مع ارتباط الأدوية مع البروتين). تحدث مقاومة الأنسولين في عدد صغير من المتلازمات الوراثية كالتوليف مع حالة جلدية مثل الشواك الأسود **acanthosis nigricans**.

لما كان الأنسولين الحيوانـــي مازال مستعملاً فإن التبديل إلى الأنسولين الخنـــزيري العالي التنقية أو الأنسولين البشري قد يكون ناجحاً لانقاص المقاومة. قد تسترد الاستجابة للأنسولين أحياناً بكبت المناعة بإعطاء الستيرويد القشري الكظري مثلاً (بريدنيزولون 20 – 40 ملغ/يوم) لعدة أسابيع (أو عدة أشهر)، لكبت إنتاج الأضداد. إذا نجح ذلك، يجب انقاص جرعة الأنسولين بحسب تناقص الأضداد الذي لا يمكن التكهن به. يحتاج المرضى إلى الرصد الحريص لاجتناب نقص السكر الوخيم. يُنقص الحماض الكيتونـــي تأثير الأنسولين أيضاً.

الغلُوكاغُون Glucagon (العمر النصفي 4 دقائق) هو هرمون عديد الببتيد (29 حمضاً أمينياً) يطلق من خلايا ألفا الجزيرية من البنكرياس كاستجابة لنقص سكر الدم وهو منظم فيزيولوجي لتأثير الأنسولين، يسبب إطلاق الغليكوجين الكبدي على شكل غلُوكُوز. استخدم الغلُوكاغُون لمعالجة نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين، لكن خلال 45 دقيقة من بدء الغيبوبة إذ سوف يصبح الغليكوجين الكبدي مستنفداً على أي حال ولذا يصبح الغوكاكون عديم الفائدة. إنَّ الميزة الرئيسية للغلُوكاغون هي بإعطائه تحت الجلد أو داخل العضل (1.0 ميلي غرام)، يمكن استعمال الغلُوكاغُون في نوب نقص سكر الدم الوخيم من قبل شخص ما مثل فردٍ من عائلة المريض، لا يستطيع إعطاء الغلُوكُوز حقناً داخل الوريد. إذا لم يشفَ المريض المصاب بالغيبوبة بدرجة كافية خلال 20 دقيقة بحيث يسمح بالمعالجة الفموية، فلا بدَّ من إعطاء الغلُوكُوز داخل الوريد. لا يكون الغلُوكاغُون فعالاً في قصور الكبد الشديد.

يمتلك الغلُوكاغُون تأثيراً إيجابياً في التقلص العضلي القلبـــي من خلال تنبيه مُحَلِّقَة الأدينيليل **Adenylyl cyclase**؛ ويبدو أنَّ له قيمة مُحصِرة للمستقبلة الأدرينية بيتا عند إعطائه جرعة مفرطة حادة (راجع الفهرس).

الأدرينالين Adrenaline (أبينيفرين **Epinephrine**) يرفع الأدرينالين سكر الدم من خلال تحريك الغليكوجين من الكبد والعضلات؛ لا يُناهض الأدرينالين أفعال الأنسولين المحيطية. قد تحدث بيلة سكرية وأعراض سكرية عند المصابين بورم القواتم **phaeochromocytoma**.

الستيرويدات الكظرية Adrenal steroids، سواء الداخلية المنشأ أو الخارجية المنشأ تُناهض أفعال الأنسولين، على الرغم من أن هذا التأثير قليل في المجموعة القشرانية المعدنية على نحو أولي؛ تزيد الهُرْمونات القشرانية السُّكَّريّة من استحداث السكر وتنقص من قبط **uptake** الغلُوكُوز واستخدامه في الأنسجة. يطور المصابون بمتلازمة كوشينغ السُّكَّرِيّ بسرعة كبيرة وقد يقاومون الأنسولين. يتحسس مرضى داء أديسون، قصور الدرقية أو قصور النخامية بطريقة شاذة تجاه فعل الأنسولين.

موانع الحمل الفموية Oral contraceptives تسبب اختلال تحمُّل الكربوهيدرات.

هرمون النمو Growth hormon يُناهض أفعال الأنسولين في الأنسجة. قد يطور مرضى ضَخَامةُ النِّهايات سُكَّرِيّ مقاوم للأنسولين.

الهرمون الدرقي Thyroid hormone يزيد من الحاجة إلى الأنسولين.

الأدوية الفموية المُضادّة للسُّكَّرِي

Oral antidiabetes drugs

ثمّة نوعان من الأدوية الفموية المُضادة للسُّكَّرِي: مشتقات

السلفوناميد (*مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas*) ومشتقات *الغوانيدين* (بيغوانيد Biguanides). تستخدم هذه الأدوية من قبل 30% من مرضى السُّكّري. هي أدوية غير أساسية للحياة على خلاف الأنسولين.

استُعمل الغوانيدين عام 1926 عند السُّكّريّين، بعد ملاحظة تأثيره الخافض لسكر الدم في عام 1918، لكن تُرِكَ فيما بعد لبضع سنوات لاحقة خوفاً من السمية الكبدية.

لوحظ في عام 1930، بأن السلفوناميدات تستطيع أن تسبب نقص سكر الدم. ثم تبين وجود نقص سكر الدم الوخيم عند المصابين بالحمى التيفية خلال تجربة علاجية بالسلفوناميد عام 1942. لوحظت مشاهدة شبيهة في عام 1950 خلال تجربة العلاج الكيميائي للعداوى البولية. وجرت متابعة ذلك ونتج عنها أدوية فعّالة. أُدخلت مركبات السلفونيل يوريا الأولى في الممارسة السريرية في عام 1954.

طَرز الفعل MODE OF ACTION

مركبات السلفونيل يوريا Sulphonylureas تحصر قنوات البوتاسيوم الحساسة على ثُلاثِي فُسْفاتِ الأدينُوزين ATP في الغشاء البلازمي لخلية بيتا الجُزيرية. يؤدي ذلك لإطلاق مخزون الأنسولين استجابة للغلُوكوز. لا تزيد من تشكيل الأنسولين. تعزز مركبات السلفونيل يوريا من فعل الأنسولين في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي من خلال زيادة عدد مُستَقْبِلاَت الأنسولين وبوساطة تعزيز التفاعلات الإنزيمية للمركب بعد المُستقبلة post-recepor complex enzyme. يؤدي تواسط الأنسولين بصفة رئيسية إلى نقص إنتاج الغلُوكوز الكبدي وزيادة قبط الغلُوكوز من قبل العضلات. تُعد مركبات السلفونيل يوريا غير فعّالة عند المصابين بعوز الأنسولين الإجمالي ومن أجل المعالجة الناجحة يتطلب ذلك وجود حوالي 30% من وظيفة خلايا بيتا الجزيرية بحالة طبيعية. تتضمّن التأثيرات الضائرة الرئيسية نقص سكر الدم وكسب الوزن.

يحدث الفشل الثانوي (بعد أشهر أو سنوات) نتيجة انحطاط وظيفة خلية بيتا ومقاومة الأنسولين.

مركبات البيغوانيد Biguanides. استُخدمت هذه العوامل منذ عام 1957. يعَدُ *الميتفورمين metformin* البيغوانيد الوحيد المستخدم حالياً، والعامل الرئيسي في التدبير العلاجي للنمط الثانــي من السُّكّريّ. أما طَرز فعله الخلوي فهو غير معروف ولكن التأثير الأهم هو إنقاص إنتاج الغلُوكُوز الكبدي. تتضمن التأثيرات الأخرى تعزيز الحساسية للأنسولين فتزيد من قبط الغلُوكُوز في الأنسجة المحيطية؛ إنّ مركبات البيغوانيد غير فعّالة في حال غياب الأنسولين. يعَد نقص سكر الدم والحماض اللاكتيكي lactic acidosis من المضاعفات النادرة. أما الفشل الثانوي فليس مشكلة. قد يستعمل الميتفورمين بتوليفة مع الأنسولين أو العوامل الأخرى الخافضة لسكر الدم الفموية.

الثيازوليدين ديون Thiazolidinediones ينقص *البيوغليتازون Pioglitazone والروزغليتازون* من مقاومة الأنسولين المحيطية، فيؤديان إلى نقص تركيز الغلُوكوز الدموي. تنبه هذه الأدوية مُستَقْبِلَة الهرمون النووي nuclear hormone receptor، وهي مُستَقْبِلَة مُنَشِّطَة تكاثرية بَيرُوكْسيَّة (PPARγ)، تسبب تَمَايُزْ الخلايا الشحمية[8] differentation of adipocytes. يجب أن يبدأ بها فقط من قبل الطبيب الخبير في معالجة النمط الثانـــي للسكري ويجب استعمالها دائماً بتوليفة مع الميتفورمين أو مع مركبات السلفونيل يوريا (إذا كان الميتفورمين غير ملائم). قد تسبب هذه الأدوية كسب الوزن 3 – 4 كيلو غرام في السنة الأولى من الاستعمال، مع الوذمة المحيطية عند 3 – 4% من المرضى. تتضمّن التأثيرات الضائرة الأخرى لهذا الصنف شذوذ وظيفة الكبد، لذا يجب مراقبة الاختبارات ذات العلاقة خلال السنة الأولى.

الأدوية الفردية INDIVIDUAL DRUGS

تمتص جميع العوامل الفموية جيداً من السبيل الهضمي.

---

[8] أُثبتت أهمية مُستَقْبِلَة المُنَشِّطة التكاثرية البَيرُوكْسِيَّة PPARγ في الحساسية للأنسولين باكتشافها في كامبريدج عند عائلتين حضرتا إلى المستشفى بمقاومة وخيمة للأنسولين حيث تسببت الطفرات النادرة في حين PPARγ بفقد نشاط PPARγ (Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. 1989 Dominant negative mutations in human PPAR– associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature 402: 880 – 882).

يمكن أخذ هذه الأدوية قبل الوجبة بحوالي 30 دقيقة. إن هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية فعّالة فقط بوجود الأنسولين. إذا فشل مريض بالاستجابة لأحد الأدوية، فإن استجابته للمعالجة بدواء مفرد آخر غير محتملة. قد تكون التوليفة بين الأدوية من الأصناف المختلفة فعّالة حينها.

الجدول 1.35: الأدوية الفموية المضادة للسكري الرئيسية.

اسم الدواء	الجرعة الإجمالية اليومية (ميلي غرام)	جدول الجرعات/ يوم	مدة الفعل (ساعات)
مركبات السلفونيل يوريا			
غليبينكلاميد	20 – 2.5	2 – 1	24 – 12
غليكلازيد	320 – 40	2 – 1	24 – 12
غليبيزيد	40 – 2.5	2 – 1	24 – 12
غليميبريد	6 – 1	1	24 – 16
البيغوانيد			
الميتفورمين	3000 – 500	3 – 2	12 – 8
ثيازوليدين ديون			
روزغليتازون	8 – 2	2 – 1	24 – 12
بيوغليتازون	30 – 15	1	24 – 16
ميغليتينيد			
ريباغلينيد	16 – 0.5	3	4 – 3
ناتيغلينيد	180 – 60	3	3 – 2
مثبط ألفا غلوكوزيداز			
أكاربوز	300 – 50	3	4 – 3

تتضمن مركبات السلفونيل يوريا الأخرى التولبوتاميد والغليكيدون والغليبورنويد والتولازاميد.

مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas (راجع الجدول 1.35)

يتوافر العديد من مركبات السلفونيل يوريا. يَحدد اختيارها بمدة الفعل بالإضافة لعمر المريض ووظيفة الكلية، والتأثيرات غير المرغوبة. تترابط مركبات السلفونيل يوريا المديدة المفعول باختطار كبير من نقص سكر الدم، لذا يجب أن تجتنب عند المسنين ويستعمل بدائل أقصر فعلاً، مثل الغليكلازيد gliclazide أو التولبوتاميد tolbutamide. يمتلك الكلوربروباميد chlorpropamide فعلاً مديداً وتأثيرات غير مرغوبة أكثر من باقي مركبات السلفونيل يوريا الأخرى (راجع أدناه) و لم يعد مُحبّذاً. يفضل استعمال الغليكلازيد، أو الغليبيزيد glipizide، أو التولبوتاميد عند المصابين باختلال وظيفة الكلية حيث لا تتفرغ هذه الأدوية عن طريق الكلية. يحبذ عموماً البدء بجرعة منخفضة لتصغير اختطار نقص سكر الدم.

تقوي السلفوناميدات كما هو متوقع مركبات السلفونيل يوريا بفعل مباشر وتزيحها من البروتينات البلازمية.

الغليكلازيد Gliclazide يستعمل على نحو شائع كخيارٍ ثانٍ من مركبات السلفونيل يوريا. إذا وُصف أكثر من 80 ميلي غراماً، فيجب أن يؤخذ الدواء مرتين باليوم قبل الوجبات.

الغليميبريد Glimepiride صُمم ليستعمل مرة واحدة يومياً وهو مُحرض أقل لنقص سكر الدم من الغليبينكلاميد.

الريباغلينيد Repaglinide يمتلك فعلاً قصيراً كخافض لسكر الدم الفموي، وهو شبيه بمركبات السلفونيل يوريا، يتواسط فعله إحصار قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يؤثر على شَواكِل الأنسولين insulin profiles بعد الطعام، ويجب أن ينقص نظرياً من اختطار سكر الدم.

البيغوانيد Biguanides (راجع أيضاً الجدول 1.35)

الميتفورمين Metformin (عمره النصفي 5 ساعات) يؤخذ مع الوجبات أو بعدها. يستعمل بصفة رئيسية عند المريض السمين obese المصاب بالنمط الثاني من السُّكّريّ إما وحده أو بتوليفة مع أحد مركبات السلفونيل يوريا. يمتلك تأثيراً خفيفاً مثبطاً للشهية، إذ يساعد على إنقاص الوزن عند السمان. ينتهي فعل الميتفورمين بإفراغه من طريق الكلية ويجب أن لا يؤخذ بوجود علة في الكلية.

يسبب تفاعلات معوية ضائرة شائعة، تتضمن الغثيان، الإسهال، والذوق المعدني في الفم. عادة ما تكون هذه الأعراض عابرة وتختفي بعد إنقاص الجرعة. قد يسبب الاستعمال المطول الثقيل عوز الفيتامين B_{12} الناجم عن سوء الامتصاص. قد يحدث باستعمال البيغوانيد بيلة كيتونية بوجود

سكر الدم الطبيعي. لا يُعد هذا وخيماً عموماً ويستجيب على إنقاص الجرعة. يحدث حُماضٌ لاكْتيكيّ lactic acidosis خطير ولكنه نادر في 0.03 حالة عند كل 1000 مريض سنوياً. عندما تحدث هذه الحالة فعادة ما توجد خلفية لحالة طبية مستبطنة خطيرة، مثل اختلال الكلية، الفشل الكبدي أو الصدمة القلبية المنشأ أو الإنتانية. يعالج الحُماض اللاكْتيكيّ بجرعات كبيرة داخل الوريد من بيكربونات الصوديوم المساوي التوتر Isotonic.

ثيازوليدين ديون Thiazolidinedione

البيوغليتازون Pioglitazone، يستطب مرة واحدة يومياً عند المرضى غير المنضبطين بالميتفورمين فقط. يمنع استعماله في حال الفشل القلبي أو الكبدي. يعد كسب الوزن والوذمة من تأثيراته الضائرة الرئيسية.

الروزيغليتازون Rosiglitazone مركب مشابه ويعطى مرة أو مرتين يومياً.

الاحتياطات في العوامل الفموية
PRECAUTIONS WITH ORAL AGENTS

نَقْصُ سُكَّرِ الدَّم **Hypoglycaemia** هو التأثير الضائر الشائع بمركبات السلفونيل يوريا، لكنه يعد أقل شيوعاً من المعالجة بالأنسولين. قد يكون وخيماً ويستمر لعدة أيام، وقد يكون مميتاً عند حوالي 10% من الحالات، لاسيَّما عند المسنين وعند المصابين بفشل قلبي، قد توضع تشخيصات بديلة خاطئة مثل السكتة.

الداء الكلوي والكبدي Renal and hepatic disease. يجب عدم استعمال البيغوانيد عند المصابين بأي من الحالتين بسبب الاختطار الكبير لحدوث الحُماض اللاكْتيكيّ. يُعزز استعمال مركبات السلفونيل يوريا في هذه الأدواء ويجب استعمال الدواء ذي العمر النصفي القصير (لا يستعمل غليبينكلاميد مثلاً) بجرعة منخفضة.

العمر Age يضاف إلى خطر العوامل الفموية.

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects تُعد نادرة وتتضمن الأطفاح الجلدية، والانـزعاج المعدي المعوي، الخلل الدموي الصغير وخلل المَنَاسِب الكبدية hepatic indices.

العوامل الفموية الأخرى OTHER ORAL AGENTS

الأكاربوز Acarbose هو مثبط لألفا غلُوكُوزيداز الذي ينقص هضم معقد الكربوهيدرات ويبطء امتصاصها من الأمعاء. قد يسبب بجرعاته العالية سوء امتصاص حقيقي. ينقص الأكاربوز سكر الدم بعد الوجبات، وقد يحسن الضبط الإجمالي لسكر الدم. تتراوح الجرعة المعتادة ما بين 50 – 300 ميلي غرام يومياً. تضم التأثيرات الضائرة الرئيسية تطبل البطن والإسهال، الذي يؤدي إلى معدل توقف عالٍ عن استعمال الدواء. قد يُشرك الدواء مع مركبات السلفونيل يوريا.

الألياف الغذائية والسُكَّرِيّ Dietary fiber and diabetes. إنَّ إضافة الألياف المشكلة للهلام gelforming (الذّوَابة) التي لا تمتص (صمغ الغوار guar gum، الغالاكتوز العديد السكاريد الغرواني المائي، والمانوز من بذور الفولة العنقودية Clustes bean) إلى النظام الغذائي عند السُكَّرِيّين تنقص من امتصاص الكربوهيدرات وتسطح منحنى غلُوكُوز الدم بعد الطعام. قد تبين أنها تنقص الاحتياج للأنسولين والعوامل الفموية، لكن تناول كميات كافية منها (مع كثير من الماء) مزعج (تطبل بطن) ولذا تكون مطاوعة المريض عسيرة.

معالجة السُكَّرِيّ
Treatment of diabetes mellitus

يواجه الطبيب والممرضة والمريض تعاوناً دائماً خلال العمر. المطاوعة ليست عملية أحادية الجانب، ويحتاج المرضى كل أنواع الاهتمام والدعم الذي يستطيعون الحصول عليه. يجب أن يتعلموا ما يتعلق بمرضهم وتدبيره العلاجي، الذي يتضمن مراقبة سكر الدم المنـزلي، والحاجة لنظام غذائي ملائم، وللتمرين واجتناب التدخين.

يحتاج مرضى النمط الأول معالجة فورية بالأنسولين. يجب أن تكون المعالجة الأولية بالنمط الثاني بالنظام الغذائي فقط،

لمدة 2 - 3 أشهر ولكن يحتاج معظم المرضى لإضافة أدوية فموية مضادة للسكري.

أما *الغاية من المعالجة* فهي:

- تخفيف فرط سكر الدم المصحوب بالأعراض وتحسين جودة الحياة واجتناب نقص سكر الدم.
- اجتناب فرط كيتون الجسم والعداوى (الأخماج - الإنتانات).
- المحافظة على:
  - غلُوكُوز الدم على الريق أقل أو ما يعادل 6 ميلي مول/لتر.
  - تركيز غلُوكُوز الدم بعد ساعة واحدة من الأكل أقل من 9 ميلي مول/لتر.
  - الهيموغلوبين الغليكوزيلاتـــي HbA1c القريب من الطبيعي ما أمكن.
- إضافة إلى ضبط سكر الدم الأمثل يجب تصحيح عوامل الاختطار القلبية الوعائية التالية:
  - ضبط ضغط الدم لأقل من 80/130 ميلي متر زئبقي.
  - الكوليسترول أقل من 5.2 ميلي مول/لتر.
  - ثلاثي الغليسريد أقل من 2 ميلي مول/لتر.
- يجتنب هذا التدبير مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة أو يؤخرها ويُنقص معدل الوفيات.

يجب تقييم كل مريض بأسلوب فردي؛ يمكن أن نعطى هنا مخططاً تمهيدياً للمبادئ العامة المكتنفة فقط.

النظام الغذائي Diet. يجب أن يسمح للمرضى باتباع نظامهم الغذائي الخاص المفضَّل بحيث يكون عملياً. يجب أن يتلقوا نصيحة غذائية حول النظام الغذائي عالي الكربوهيدرات (حوالي 65% من اجمالي الكالوري) مع دهن منخفض (أقل من 30% من الكالوري) مع التأكيد على إنقاص الدهن المشبع وتفضيل الدهن الأُحادي أو المتعدد غير المشبع. يجب تقييد الكالوري وتشجيع المرضى لاكتساب وزن الجسم المثالي. يجب أن يحتوي النظام الغذائي حوالي 40 غراماً من الألياف في اليوم، مع كثير من الخضر والفاكهة الطازجة.

يجب أن تتلاءم الطريقة التـــي توزع فيها الكربوهيدرات خلال اليوم مع نمط المعالجة الدوائية، وكذلك مع نمط الأنسولين عند المرضى من النمط الأول.

عادة ما يكون مرضى السُّكَّري من النمط الأول ناقصي الوزن، بينما يكون العكس صحيحاً في النمط الثانـــي. لكن يجب أن يضبط مدخول الكربوهيدرات في كلا النمطين وأن يقيد إجمالي مدخول الطاقة فقط عند المرضى السمان في النمط الثانـــي. ثمة عوامل عامة أخرى تؤثر على النظام الغذائي في كلا النمطين الأول والثانـــي وتضم ما يلي:

- يتطلب الوقوع العالي لمرض القلب الاقفاري عند السُّكَّريِّين، تقييم مدخول الدهن المشبع
- الحاجة لإنقاص المدخول البروتينـــي عند المصابين باعتلال الكلية الوطيد.

الوزن Weight. يصاب السُّكَّريّون المفرطو الوزن overweight (70% من النمط الثاني) بعَوَز الأنسولين النسبـــي ولكن نادراً ما يتطور لديهم فرط كيتون الجسم. يعَدُّ النظام الغذائي الناقص الكالوري (مُخفِّض الوزن) حيوياً عند هؤلاء المرضى، إذ إنَّ فقدان الوزن على نحو كبير يحسن ضبط السُّكَّريّ، وقد يوقف البيلة السُّكَّريّة عندما ينقص الوزن عند هؤلاء المرضى. قد يساعد النظام الغذائي الفعال في الوقاية من اعتلال الأوعية الكبيرة وتحسين ضبط شحوم الدم وضغط الدم، وينفع التمرين كذلك. تساعد المعالجة بالبيغوانيد في انقاص الوزن خصوصاً. يترافق فقدان الوزن مع ازدياد عدد مُستَقْبِلاَت الأنسولين أي تزداد الاستجابة للأنسولين، سيناقش استعمال العوامل المُقْهِمة (مُفْقِدُ الشَّهيَّة anorectic agents) فيما بعد في هذا الفصل.

غالباً ما يكون الفتيان Young المصابين بالنمط الأول للسكري ناقصي الوزن ويحتاجون للأنسولين لاستعادة الوزن الطبيعي. لا يتطلب تقييد الكالوري عند هؤلاء المرضى مبدئياً. يحتوي الدم عند هؤلاء الفتيان السُّكَّريّين كمية مهملة من الأنسولين ويمكن أن يصابوا بفرط كيتون الجسم بسهولة.

انتقاء معالجة السُّكَّريّ
SELECTION THERAPY FOR DIABETES

يعالج المرضى كما يلي بـــ:

• النظام الغذائي فقط
• النظام الغذائي مع العوامل الفمويَّة
• النظام الغذائي مع عامل فموي (ميتفورمين) مع الأنسولين
• في الحماض الكيتونـــي: الأنسولين الملحي الذَوَّاب.

المرضى دون عمر 30 عاماً: يحتاج معظمهم للأنسولين؛ يستثنـــى من ذلك الاضطراب الأحادي الجين single-gene النادر من السُّكَّريُّ البادئُ عِنْدَ النُّضْج (MODY) الناجم عادة عن طفرات في جين الغلوكوكيناز.

المرضى فوق عمر 30 عاماً: يحتاج ثلثهم تقريباً للأنسولين، ثلثهم للعوامل الفموية وثلثهم للنظام الغذائي فقط.

النمط الأول من السُّكَّرِيّ Type 1 diabetes: يفضل الأنسولين البشري للمرضى الحديثين (راجع ما سيأتـــي للتدبير).

النمط الثانـــي من السُّكَّرِيّ Type 2 diabetes: تعَدُّ التجربة الحذرة الطريقة الوحيدة المؤكدة لتقرير من يستطيع المداومة على المعالجة الفموية بدلاً من الأنسولين. قد يدبَّر 30% من المرضى بدرجة كافية بدون معالجة فموية. عندما يفشل النظام الغذائي منفرداً في ضبط النمط الثانـــي من السُّكَّرِيّ فلابدَّ من إضافة عامل فموي؛ يجب أن يقع الاختيار أولاً على ما يلي:

• الميتفورمين عند المريض السمين: التدبير المعتاد هو الميتفورمين 500 ميلي غرام مرة أو مرتين بعد الوجبات، وتزداد بفترات 2 – 4 أسابيع لتصل أعظمياً إلى 3 غرامات يومياً.

• مركبات السلفونيل يوريا عند المريض غير السمين: مثال ذلك التدبير العلاجي بالغليكلازيد 80 ميلي غرام فموياً (أو 40 ميلي غرام عند الصغير أو المسن) قبل الوجبة الرئيسية اليومية. تصحح الجرعة بحسب الاستجابة، تزداد بفواصل 2 – أسبوع 40 – 80 ميلي غرام، لتصل أعظمياً إلى 320 ميلي غرام. يمكن إضافة الميتفورمين إذا كانت السيطرة غير كاملة.

المعالجة بالأنسولين في النمط الثانـــي من السُّكَّرِيّ Insulin treatment in type II diabetes. عندما تفشل المعالجة الفموية، يجب استعمال المعالجة بالأنسولين منفرداً أو بتوليفه مع الميتفورمين. ثمَّة ميزة قليلة من إضافة الأنسولين إلى مركبات السلفونيل يوريا. يعدُّ الثيازوليدين ديون بديلاً لتوليف الميتفورمين مع الأنسولين، لكن يتطلب خبرة أكبر حول هذه الأدوية قبل أن يكون توليفها مع الميتفورمين محبذاً. لابدَّ من إيقاف الثيازوليدين ديون إذا لم يكن فعّالاً قبل التقدم لاستعمال الأنسولين. لا تزال البينة النهائية ناقصة بأن الأنسولين سوف يقلل من المضاعفات؛ ولكن ثمة تحسن في جودة الحياة عند عدد من المرضى الذين يطلبون إيقاف الأنسولين في يوم ما بعد الشروع به، ويمكن افتراض تحسن ضبط السُّكَّرِيّ أيضاً ليحسن النتيجة. قد يضبط نقص سكر الدم بالمعالجة الأولية بحقنة مفردة من الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) عند الليل، أو مرتين يومياً. وقد يضبط تموج مستويات غلُوكُوز الدم بإعطاء أنسولين مزيج مرتين يومياً أو حقن متعددة.

إعادة التقييم Re-evaluation يمكن إعادة تقييم متطلبات الأدوية بعد تضبيط المريض وثباته لمدة 3 – 6 أشهر، لكن من غير المعتاد أن نقوم بالسحب الكامل للعوامل الفموية.

الرصد Monitoring يجب مراقبة المرضى الذين يأخذون العوامل الفموية عن كثبٍ تماماً كما في الأنسولين. يعَد إِنْذَار prognosis النمط الثانـــي من السُّكَّرِيّ الصعب التضبيط خطيراً.

الوقاية من مضاعفات النمط الثانـــي من السُّكَّرِيّ Preventing of complications in type II diabetes: تؤكد الدراسة الاستباقية للسكري في المملكة المتحدة (UKPDS)[9, 10] في النمط الثانـــي للسكري بأن الضبط الجيد

---

[9] دراسة مجموعة السكري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) 1988 تأثير ضبط غلوكوز الدم المُركز بالميتفورمين على المضاعفات عند مفرطي الوزن من المصابين بالنمط II من السكري. (UKPDS 34) Lancet .352: 854 – 865

[10] دراسة مجموعة السكري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) عام 1998، ضبط ضغط الدم المحكم ومضاعفات الأوعية الكبيرة والدقيقة في

لسكر الدم وإنقاص الضغط الدموي العدوانـــي (aggressive) على نحو مستقل يحسن النتيجة. نقصت الوفيات ذات العلاقة بالسُّكّريّ بمعدّل 21% من أجل كل 1% من النقص في HbA1c، وكان ثمة نقص بحوالي 37% في إصابة الأوعية الدموية الدقيقة. دَحضت هذه الدراسة المخاوف حول السلامة المديدة للسلفونيل يوريا، لكن توحي بأن الميتفورمين قد يكون مفضلاً كخط علاجي فارماكولوجي أول عند المرضى السِّمان. كانت الأهمية الأعلى هي إيجاد التحكم الفعال بالضغط الدموي – بغض النظر عن نمط الدواء الخافض لضغط الدم – الذي كان مؤثراً أكثر من ضبط السُّكّريّ في الوقاية من المضاعفات الوعائية الكبيرة. وجد كذلك بأن إنقاص ضغط الدم عند 758 مريضاً إلى وسطي 82/144 ميلي متر زئبقي أدى إلى تناقص 32% من الوفيات deaths ذات العلاقة بالسُّكّريّ، وإلى تناقص 37% من النقاط النهائية end points للأوعية الدموية الدقيقة، مقارنة مع 390 مريضاً عولجوا لضغط دموي 87/154 ميلي متر زئبقي.

معالجة النمط الأول Type I treatment. يسمح مجال مستحضرات الأنسولين المتاحة بمرونة تعديل التدبير العلاجي بحسب طريقة حياة المريض. إذ لا يوجد تدبير علاجي يلائم جميع المرضى لكن يمكن أن يناسب أحد التدابير التالية معظم المرضى (راجع الشكل 1.35):

- ثلاث جرعات من الأنسولين الذَّوَّاب (قبل الوجبات الرئيسية) مع أنسولين متوسط المفعول عند النوم.
- الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) مرتين باليوم قبل وجبتـي الصباح والمساء.
- جرعة صباحية مفردة من الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول قبل الفطور قد تكفي لبعض المرضى.

إنّ لطريقة الحقن عواقب حرائكية دوائية بحسب الأنسولين الذي يُوتـي داخل النسيج تحت الجلد أو (على نحو غير مقصود) داخل العضل. لقد سمح إدخال مجال من الإبر ذات الطول الملائم وحُقن الأقلام المظللة من تمكين المرضى من الحقن العمودي في الجلد دون اختطار الحقن العضلي. يكون امتصاص الأنسولين أسرع في الحقن الضحل shallow injection داخل العضل بحوالي 50%. يمكن لبعض العوامل مثل الحرارة والتمرين التـي تبدل من الجريان الدموي للجلد والعضلات أن تبدل من سرعة امتصاص الأنسولين كثيراً.

يجب أن يقيس المرضى طريقتهم ليضمنوا الحقن تحت الجلد. لأن الحقن العضلي غير المقصود لجرعة ليلية من الأنسولين المديد يمكن أن تؤدي لتضبيط غير كافٍ لغلوكوز الدم في الصباح الباكر. يجب تغيير مَقرّات الحقن للتصغير من المضاعفات الموضعية النادرة (الحثل الشحمي). يكون الامتصاص أسرع في الذراع والبطن مما هو في الفخذ والألية.

مضاعفات السُّكّريّ Complications of diabetes. إنّ السُّكّريّ المنضبط بأسلوب جيد أقل مسؤولية عن فرط كيتون الجسم والعداوى. ومن المؤكد الآن بأن ضبط سكر الدم الجيد يلطف مضاعفات الأوعية الدقيقة، كاعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، الاعتلال العصبـي والساد cataract. قد يزيد الضبط المحكم لسكر الدم من تواتر نوب نقص سكر الدم.

بعض العوامل المؤثرة على ضبط السُّكّريّ
SOME FACTORS AFFECTING CONTROL OF DIABETSE

العِلَل الدَاغِلَة Intercurrent illnesses تسبب تموجات في الاحتياجات الاستقلابية للمرضى. إذا كانت هذه العلل وخيمة مثل احتشاء عضل القلب، فيجب إبدال العوامل الفموية بالأنسولين بحذر. إن الجرعة البدئية الملائمة من الأنسولين الثنائي الطور (Mixtard) هي 10 – 15 وحدة مرتين يومياً، تسبب العداوى ازدياد الحاجة للأنسولين (حوالي 20%)، الذي قد يسبب الانخفاض السريع في الشفاء. يفضل عند المرضى الذين يصعب تضبيط سكر الدم عندهم استعمال تسريب الأنسولين والميزان الانزلاقي Sliding scale، كما سنصف من أجل فرط كيتون الجسم السُّكّريّ.

النمط الثانـي من السكري. – British Medical Journal 317: 703 .713

الجراحة Surgery: راجع أدناه.

الحيض ومنع الحمل الفموي Menstruation and oral contraception قد يزداد احتياج الأنسولين.

استعمال الستيرويدات القشرانية السُّكَّرِيّة Use of glucocorticoids يزيد من احتياج الأنسولين.

في الحمل **In pregnancy** يعد الضبط الوثيق للسكري هو الأهمية الأولى لاجتناب فقدان الجنين بكل أدواره، وفي الأثلوث الأول لينقص من التشوهات الجنينية. تزداد متطلبات الأنسولين على نحو ثابت بعد الشهر الثالث. يجب أن تنصح النساء في سن الإنجاب على نحو مثالي بأن يحملن خلال فترة الثبات، أي خلال سَوائِيَّةُ سُكَّرِ الدَّم المنضبط euglycaemic control.

يجب إعطاء تسريب مستمر للأنسولين الذَوَّاب خلال المخاض لحوالي 1 – 2 وحدة/ساعة تسريباً داخل الوريد (غلُوكُوز 5% لتر واحد في 8 ساعات). يكون احتياج الأنسولين أقل، من 25% بعد الولادة، يجب أن يعاد عندها مراعاة الزمن والجرعة لحقن الأنسولين بعناية لتجنب حدوث نقص سكر الدم. ينخفض احتياج الأنسولين خلال الأسابيع الستة الأولى من الإرضاع.

لابدَّ من *تقدير غلُوكُوز الدم* خلال الحمل، لا تعَدُ البيلة السُّكَّرِيّة دليلاً يعوّل عليه. تنخفض العتبة الكلوية للغوكوز (أيضاً للاكتوز)، لذا قد تحدث بيلة سكرية وبيلة لاكتوزية بوجود سكر دموي طبيعي.

يؤدي فَرْطُ سُكَّرِ الدَّم الأُمومِيّ maternal hyper-glycaemia إلى فَرْطُ سُكَّرِ الدَّم عند الجنين مع فرط تنسج خلايا الجزر البنكرياسية، مع ولادة أطفال مصابين بارتفاع الوزن عند الولادة وبنقص سكر الدم التالي للولادة.

المخاض المبتسر Premature labour: يسبب استعمال ناهضات المستقبل الأدرينية β_2 والديكساميتازون (للوقاية من متلازمة الضائقة التنفسية عند الولدان الخدج) فرط سكر الدم وازدياد الاحتياج للأنسولين (والبوتاسيوم).

في *الممارسة الحالية* عند النساء اللواتـــي يتناولن عوامل خافضة لسكر الدم الفموية ويخططن للحمل، أو هن في بداية الحمل، يجب أن يبدلن إلى الأنسولين ويبقين عليه طوال الحمل. لا توجد بينة نهائية بأن الأدوية الفموية تترافق مع تشوهات جنينية.

التآثر مع الأدوية غير السُّكَّرِيّة
INTERACTIONS WITH NONDIABETES DRUGS

عندما يكون الشخص السُّكَّرِيّ عليلاً، ولكنه يعالج بأدوية أخرى فيجب الحذر خوفاً من اضطراب ضبط سكر الدم.

تسبب أدوية حصر *المستقبلة الأدرينالية β* اختلالاً في إطلاق الغلُوكُوز بتواسط العصب الودي (مُستَقبِلة β_2) من الكبد استجابة لنقص سكر الدم، وتُنقص أيضاً أعراض نقص سكر الدم بتواسط أدرينالينـــي المفعول (ما عدا التعرق). يكون نقص سكر الدم الأنسولينـــي أطول تأثيراً وأقل ملاحظة. يجب أن يعطى المُصاب بالسُّكَّري الذي يحتاج مُحصراً للمستقبلة بيتا الأدرينية دواءً انتقائياً للمستقبلة β_1 مثل البيزوبرولول Bisoprolol.

قد تُورث *الثيازيدات Thiazide* المُدرَّة للبَول الداء السُّكَّرِيّ، إذا استعملت بجرعة أعلى من التـــي تستخدم الآن عموماً ومن الحكمة استعمال جرعات منخفضة لمعالجة فرط ضغط الدم.

قد تعزز *مُحرضات الإنزيم الكبدي* استقلاب مركبات السلفونيل يوريا في الكبد (تولبوتاميد). يزيد السيميتيدين Cimetidine وهو مثبط إنـــزيمي لاستقلاب الدواء، من التركيز البلازمي للميتفورمين ويزيد من تأثيره.

تُعزز مثبطات آكسيداز أُحاديّ الأمين العوامل الفموية وربما الأنسولين كذلك. قد تنقص أيضاً من الشهية وتشوش التحكم.

قد يحدث التآثر مع *الكحول* (نقص سكر الدم مع أي دواء مضاد للسكري).

تزيد *الساليسيلات والفيبرات* الحساسية للأنسولين.

يُشدَّد فعل *مركبات السلفونيل يوريا* بالجرعة الثقيلة من السلفوناميد وقد تزيد بعض السلفوناميدات تراكيز التولبوتاميد الحر، قد ينجم ذلك عن التنافس على الارتباط بمَقرَات

البروتين البلازمي. تكفي هذه الأمثلة لتعرض حقيقة إمكانية التأثر الهام سريرياً من الناحية العملية.

السُّكَّرِيّ المحرض بالأدوية

DRUG – INDUCED DIABETES

الديازوكسيد Diazoxide يتشابه كيميائياً مع مُدرات البول الثيازيدية، لكنه ينبه قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP التي تُحصر بدورها بمركبات السلفونيل يوريا، لذا يعاق استعماله المزمن كعامل خافض لضغط الدم بتطور السُّكَّرِيّ. يقيد استعماله حالياً لاستطباب نادر لمعالجة نقص سكر الدم الناجم عن وَرَم الخَلاَيا الجَزيرِيّة (الوَرَم الجَزيرِيّ insulinoma). تعدّ الستيرويدات القشرية الكظرية مولّدة للداء السُّكَّرِيّ أيضاً.

الحماض الكيتوني السُّكَّرِيّ

Diabetic ketoacidosis

نوقشت هذه الحالة بالتفصيل في النصوص الطبية وسوف نتداول هنا المظاهر الفارماكولوجية فقط. يجب أن نؤكد بأن المرضى يصابون بالجفاف الوخيم دوماً وتعدُّ إعاضة السوائل من الأولويات الأولى.

في الحماض الكيتونـــي الوخيم In severe ketoacidosis يحتاج المصاب *للأنسولين* بإلحاح لإيقاف تَوَلّدُ الكيتون ketogenesis، تكون الغاية إمداداً مستمراً ما أمكن للأنسولين بمقدار معتدل.

الأنسولين الذَوّاب Soluble insulin، يفضل من النوع نفسه الذي يستعمله المريض (ولا يستعمل الشكل ذو الإطلاق المستمر)، ويعطى عندئذ تسريباً مستمراً، داخل الوريد 1 وحدة/ميلي لتر من محلول الأنسولين في كلوريد الصوديوم المساوي للتوتر Isotonic. يفضل استعمال المضخة، التـــي تسمح بضبط مستقل للأنسولين والكهارل وهي أسهل من الإعطاء بالتستيل drip داخل الوريد. أما إذا لم تكن المضخة متاحة، فيجب إضافة الأنسولين بتركيز 1 وحدة/ميلي لتر إلى 50 - 100 ميلي لتر من كلوريد الصوديوم في السَحاحة burette. يحدد سرعة التسريب بالميزان الانـــزلاقي sliding scale كما هو موضح في (الجدول 2.35). تصحح السرعة كل ساعة باستعمال الميزان نفسه. إذا استعمل التستيل وريدياً بدلاً من المضخة فيجب أن يكون التركيز أخفض (40 وحدة/لتر)، لابدَّ من اتخاذ الاحتياطات الصارمة ضد إنتان الدم عند هؤلاء المرضى. يمكن أن يكون التسريب المستمر داخل العضل (وليس تحت الجلد) بالفعالية نفسها. يعطى للمرضى غير المصابين بالصدمة إذا لم يكن هناك مرض وعائي محيطي ذو درجة هامة.

الجرعات المتقطعة Intermittent doses قد تستعمل الجرعات المتقطعة داخل الوريد أو عضلياً عندما تتطلب الظروف ذلك، إذا استعمل الطريق العضلي فالجرعة الأولية هي 10 وحدات ويجب أن تعطى في البداية ثم يعطى 6 – 10 وحدات كل ساعة.

الجدول 2.35: الميزان الانزلاقي sliding scale لجرعات الأنسولين بحسب تراكيز غلوكوز الدم في الحماض الكيتوني (راجع النص).

غلُوكُوز الدم (ميلي مول/لتر)	سرعة التسريب (ميلي لتر/ساعة = وحدات/ساعة من أجل محقنة 50 ميلي لتر تحتوي 50 وحدة من الأنسولين)
≥ 22.0	10.0 (+ تحقق من المضخة والوصلات)
19 – 21.9	8.0
16 – 18.9	6.0
12 – 15.9	4.0
8 – 11.9	2.0 (+ يبدل من التسريب الملحي إلى الغلُوكُوزي إذا كان غلُوكُوز < 10 ميلي مول/لتر)
4 – 7.9	1.0
< 3.9	0.5 (+ زيادة تسريب الغلُوكُوز).

الترقي Progress. عندما يستطيع المريض أن يأكل ويشرب يُستأنف الأنسولين تحت الجلد. وتتناسب سرعة انخفاض غلُوكُوز الدم/ساعة مع سرعة تسريب الأنسولين على مجال 1 – 10 وحدات/ساعة. إن معدل الانخفاض المعقول خلال المعالجة هو 4 – 5.5 ميلي مول/لتر (75 – 100 ميلي غرام/100 ميلي لتر) بالساعة.

السوائل والكهارل داخل الوريد Intravenous fluid

and electrolytes[11] يفتقر المرضى إلى الماء أكثر من الملح وعلى الرغم أن الإعاضة الأولية تكون بمحلول كلوريد الصوديوم (0.9 %) المساوي للتوتر Isotonic، ويعَدُ حدوث فرط صوديوم الدم استطباباً لمحلول (0.45%) نصف مساوي للتوتر. قد يعطى الشخص السُكّريّ المصاب بالحماض الكيتونـــي السوائل الناقصة بأكثر من 5 ألتار كالآتـــي:

- 1 لتر في الساعة الأولى،
- ثم يعطى 2 لتر خلال أربع ساعات،
- ثم يعطى 4 لترات في الـــ 24 ساعة التالية، مع مراقبة علامات التحميل المفرط للسوائل fluid overload.

لاحظ بأن إعاضة السوائل تسبب انخفاضاً في غلُوكُوز الدم بالتخفيف.

الغلُوكُوز Glucose يجب أن يعطى عندما ينخفض تركيزه الدموي لأقل من العتبة الكلوية، يبدأ ذلك في الممارسة عندما ينخفض غلُوكُوز الدم إلى 10 ميلي مول/لتر. إذا استعمل الغلُوكُوز عندما تكون تراكيزه أعلى من العتبة الكلوية فإنه يزيد إدرار البول التناضحي السُكّرِيّ، ويسبب جُفافاً إضافياً وفقداناً للبوتاسيوم والمغنـــزيوم (راجع نقص سكر الدم، أعلاه). عندما ينخفض مستوى غلُوكُوز الدم إلى 10 ميلي مول/لتر، يجب أن تبدل سوائل الإعاضة من الملحية إلى الغلُوكُوز 5%، بالمعدل نفسه كما هو مفصّل أعلاه.

البوتاسيوم Potassium. يصاب المرضى بعوز كبير مستمر في إجمالي الجسم، حتـــى إذا كان بوتاسيوم البلازما طبيعياً أو عالياً، سوف ينخفض التركيز البلازمي بسرعة بالمحلول الملحي (المخفف dilution) والأنسولين داخل الوريد الذي سيسحب البوتاسيوم إلى داخل الخلايا خلال دقائق. يجب أن يضاف كلوريد البوتاسيوم للألتار الثانية واللاحقة من السوائل بحسب بوتاسيوم البلازما (شريطة أن يتبول المريض).

- < 3.5 ميلي مول/لتر يضاف 40 ميلي مول/لتر من السوائل
- 3.5 – 5.0 ميلي مول/لتر يضاف 20 ميلي مول/لتر من السوائل
- > 5.0 ميلي مول/لتر لا يضاف.

البيكربونات Bicarbonate يجب أن تستعمل البيكربونات (مساوية التوتر) فقط إذا كان باهاء البلازما < 7.0 والدوران المحيطي جيد؛ الأنسولين يصحح الحماض.

نجاح Success معالجة الحماض الكيتونـــي ومضاعفاته (نقص بوتاسيوم الدم، رشف محتويات المعدة، العدوى، الصدمة، الانصمام الخثاري، وذمة الدماغ) يعتمد على الإشراف المستنير، الثابت والوثيق.

فرط الكيتون السُكّرِيّ الخفيف Mild diabetic ketosis

إذا كان المريض واعياً تماماً وغير مصاب بالغثيان أو بالقيء لمدة 12 ساعة على الأقل، فتكون المعالجة داخل الوريد غير ضرورية. يُعد من المعقول إعطاء جرعات صغيرة من الأنسولين تحت الجلد كل 4 – 6 ساعات والسوائل فموياً.

غيبوبة فرط الأسمولية السُكّرِيّة Hyperosmolar diabetic coma تحدث على نحو رئيسي عند السُكّريّين غير المعتمدين على الأنسولين الذين يفشلون بمعاوضة الإدرار البولي الغلُوكُوزي التناضحي المستمر. تتميز بجفاف وخيم، ارتفاع مفرط جداً في سكر الدم (> 33 ميلي مول/لتر: 600 ملغ/100 ملي لتر) ونقص كيتون الجسم والحماض. تُعالج بمحلول ملحي (0.9%) مساوي التوتر، بنصف المعدل الموصى به من أجل غيبوبة الحماض الكيتونـــي، وبالبوتاسيوم على نحو أقل مما هو في الحماض الكيتونـــي الوخيم. تعدُ متطلبات الأنسولين أقل من الحماض الكيتونـــي، إذ يسبب الحُماض مقاومة أفعال الأنسولين، ويجب عموماً أن يكون نصف ما يظهر في الجدول 35 – 2. يكون المرضى أكثر عرضة للخثار ويستعمل الهيبارين اتقائياً.

الجراحة عند المرضى السُكّريّين

Surgery in diabetes patients

مبادئ التدبير العلاجي:

- تشكل الجراحة كرباً رئيسياً.
- تزداد احتياجات الأنسولين مع الجراحة

[11] في هذه الحالة فإن محلول الغلوكوز لا يقدم إعاضة عن الماء لأن السعة الطبيعية لاستقلاب الغلوكوز تكون مشغولة تماماً.

• اجتناب فرط كيتون الجسم
• اجتناب نقص سكر الدم

إنَّ التركيز العالي لغلُوكُوز الدم على فترات قصيرة قليل الأهمية، باستثناء الداء الحَرِج critical ill، ينبغي أن يكون برنامج التحكم متفقاً عليه بين تقنـــي التخدير والطبيب عندما يتوجب على المرضى الخضوع للتخدير العام أو لتحوير نظامهم الغذائي. ثمّة العديد من الطرق المختلفة التـــي يمكن أن تعطي نتائج مقبولة.

النمط الأول من السُكَّرِيّ
TYPE 1 DIABETES(IDDM)

الجراحة الكبرى الانتخابية Elective major surgery

• الإدخال إلى المستشفى قبل يوم من الجراحة.
• ترتيب العملية في الصباح.
• في المساء قبل الجراحة: يعطي المريض الأنسولين المعتاد.
• يوم العملية: تحذف الجرعة الصباحية تحت الجلد؛ يُبدأ بالتسريب داخل الوريد: الغلُوكُوز 5 - 10%+ كلوريد البوتاسيوم 20 ميلي مول/لتر؛ يُسرَّب في 100 ميلي لتر/ ساعة، قد يضاف 20 وحدة من أنسولين لسائل التسريب أو يُسرب ضمن المضخة بمعدل أساسي من 2 - 3 وحدات/ ساعة وتصحح وفق الميزان الانـــزلاقي.
• تعديل التدبير خلال الجراحة وبعدها بحسب الرصد؛ ينبغي تصحيح جرعات الأنسولين بأسلوب شبيه للميزان في (الجدول 2.35).
• إيقاف تسريب داخل الوريد بعد ساعة واحدة من الحقن الأول للأنسولين تحت الجلد بعد الجراحة.
• قد تكون متطلبات الأنسولين عالية، 10 - 15 وحدة/ساعة، في حالات العدوى الوخيمة، استعمال الكوتيكوستيرويدات والسِمْنَة، المرضى الكبدي.

الجراحة الصغرى Minor surgery

يجب قبول المريض في المستشفى عند تعرضه لقلع سنـــي بسيط على سبيل المثال (قلع متعدد أو وجود عدوى). يجب أن يرتب نظام غذائي مناسب بعد العملية من الكالوري والكربوهيدرات الملائمة. خطط للعملية بين الساعة 12 ظهراً و5 مساءً الساعة (17.00) واحذف الجرعة المعتادة من الأنسولين المديد في صباح العملية وأبدلها بربع الأنسولين الذَوّاب بجرعته اليومية المعتادة قبل الفطور الخفيف الذي يسبق العملية بحوالي 6 ساعات. رتبّ وجبة مسائية خفيفة بعد العملية والأنسولين الذَوّاب 10 - 20 وحدة تحت الجلد بحسب غلُوكُوز الدم. ارجع للروتين الطبيعي في اليوم التالي.

الجراحة الإسعافية Emergency surgery

عندما تتصاحب الجراحة الاسعافية بمضاعفة فرط كيتون الجسم السُكَّرِيّ، يجب محاولة السيطرة على فرط كيتون الجسم قبل العملية. يتشابه التدبير العلاجي خلال العملية بالجراحة الكبرى فيما عدا الحاجة لكمية أكبر من الأنسولين.

تعطى في حالات أخرى جرعات صغيرة من الأنسولين الذَوّاب كل 2 - 4 ساعة (عندما لا تتوفر مضخة الأنسولين)، والمحافظة على غلُوكُوز الدم هي ما بين 5 - 8 ميلي مول/لتر.

النمط الثاني من السُكَّرِيّ
TYPE 2 DIABETES(NIDDM)

من أجل الجراحة الإنتخابية والإسعافية، والجراحة الصغرى، إذا كان من الصعوبة ضبط النمط الثانـــي من السُكَّرِيّ يُستعمل التدبير نفسه كما هو في النمط الأول من السُكَّرِيّ IDDM.

الجراحة الصغرى: إذا كان السُكَّرِيّ من النمط الثانـــي NIDDM مضبوطاً جيداً، يحذف العامل الخافض لسكر الدم الفموي في صباح الجراحة، إذا كانت الجراحة بسيطة، يُراقب غلُوكُوز الدم بعناية، ويُستعمل الأنسولين الذَوّاب تحت الجلد أو بالتسريب إذا ارتفع غلُوكُوز الدم. يُستعمل الأنسولين إذا كان القيء مرجّحاً.

متنوعات Miscellaneous

يتعرض معظم المصابين بالنمط الأول والثانـــي إلى مضاعفات بالأوعية الدموية الكبيرة أو الدقيقة، ولاسيما مرض القلب الإقفاري واعتلال الكلية السُكَّرِيّ، على التوالي. يعَدُ

السُّكَّرِيّ استطباباً رئيسياً للديال dialysis والزرع. كما نوقش في فصول أخرى، فإن لمعالجة فرط ضغط الدم وفرط شحميات أهمية خاصة عند المصابين بالسُّكَّري. يجب أن يتلقى المصابون باعتلال الكلية السُّكَّرِيّ إما مثبط الإنـــزيم المحول للأنجيوتنسين أو مناهض مُستقْبلة الأنجيوتنسين، مع بينة بأن لتلك الأخيرة قوة خاصة بحيث تتفوق على باقي العوامل المضادة لفرط ضغط الدم بإنقاصها تقدم الفشل الكلوي[12]، قد تحسن الأدوية الأخرى النتاج الإجمالي أيضاً بالإضافة إلى مثبط الإنـــزيم المحول للأنجيوتنسين عند المصابين بالسُّكَّرِيّ[13]. أظهرت دراسة تحصين القلب بأسلوبٍ مثير للإعجاب بأن إضافة السمفاستاتين simvastatin 40 ميلي غرام يومياً إلى معالجة 4000 مريضاً سكرياً تراجعاً في جميع المضاعفات القلبية الوعائية بنسبة[14] 30% (راجع الفصل 23).

[12] اكتشفت ثلاث تجارب مقارنة ما بين محصر الإنجيوتنسين وباقي الأدوية الخافضة لضغط الدم وقد وُجد بأنه ينقص 20% من نسبة المرضى الذين يتضاعف لديهم كرياتينين المصل أو تسوء البيلة البروتينية خلال المتابعة:

1. Parving H H, Lehnert, H, Brochner – Mortensen J,Gomis R,Anderson S,Andersen S,Arner P 2001 The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.New England Journal of Medicine 348: 870 – 878.
2. Brenner B M, Cooper M E, de Zeeuw D et al 2001 Effects of losarton on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 345: 861 – 869.
3. Lewis E J, Hunsicker L G, Clarke W R et al 2001 Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with nephropathy due to type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 345: 851 – 860.

[13] تتضمن دراسة HOPE المصابين بالسكري كمجموعة ذات اختطار قلبـــي وعائي مرتفع، إذ أنقص لديهم الراميبريل Ramipril حوالي 30% من مرض القلب التاجي. Yusuf S, Sleight P.Pogue J et al 2000 Effects of an angiotensin –converting – enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators New England Journal of Medicine 342: 145 – 153.

[14] Heart Protection Study Collabrorative Group 2002 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high – risk individuals Lancet 360: 7 – 22.

الملخص

- السُّكَّرِيّ هو مصطلح عالمي هام بسبب إزمانه والوقوع العالي له وكثرة المضاعفات الخطيرة. وله نوعان: النمط الأول (سمي سابقاً بالسُّكَّرِيّ المعتمد على الأنسولين) والنمط الثانـــي (سُمي سابقاً، السُّكَّرِيّ غير المعتمد على الأنسولين).
- النمط الأول يعد شائعاً بين الفتيان النحيفين السُّكَّرِيّين. قد يُتطلب الأنسولين عندما لا يمكن تضبيط سكر الدم بالأدوية الفموية عند المصـــابين بالنمط الثاني.
- يعطى المرضى المستقرون الأنسولين تحت الجلد، وكالعادة يعطى الأنسولين البشري القصير المفعول، والذَّوّاب من المزيج الثنائي الطور والأنسولين المُعلّق المديد المفعول مع البروتامين أوالزنك.
- أما في معالجة الحماض الكيتونـــي السُّكَّرِيّ، في الفترة المحيطة بالجراحة، وفي أزمنة تبديل متطلبات الأنسولين، فالأفضل إعطاء الأنسولين تسريباً داخل الوريد من الشكل الذّوّاب.
- يلعب النظام الغذائي (القوت) دوراً أساسياً في معالجة النمط الثاني من السكري المرافق للسمنة.
- ثمة فروق واضحة الآن في اختيار الدواء الأول، إذا كان الدواء مطلوباً في النمط الثانـــي من السُّكَّرِي.
- يستعمل مركبات السلفونيل يوريا عند غير السمان والميتفورمين (بيغوانيد) عند السمان.
- تنقص المعالجة العدوانية للنمط الأول، وربما النمط الثانـــي، مضاعفات الأوعية الدقيقة بنجاح. يجب توخي الانتباه لعوامل الاختطار المصـــاحبة الهامة، ولاسيما فرط شحميات الدم وفرط ضغط الدم، للتخفيف من اختطار مرض الأوعية الكبيرة.

السِمْنَة والتحكم بالشهية

Obesity and appetite control

تعَدُ السِمْنَة وفرط الوزن من الاضطرابات التغذوية الأكثر شيوعاً في الدول المتطورة. لقد ارتفع وقوع السِمْنَة مابين 1991 و1998 من 12.0% إلى 17.9% في الولايات المتحدة الأمريكية. تؤهب السِمْنَة للعديد من الأدواء المزمنة التـــي تتضمن فرط ضغط الدم، وفرط شحوم الدم، والداء السُّكَّرِيّ، ومرض القلب الوعائي والفصال العظمي، وستناقش هذه المظاهر في الأقسام ذات العلاقة في هذا الكتاب.

يرتبط منسب كتلة الجسم[15] (BMI) كثيراً مع مقدار دُهن الجسم؛ يعَدُّ الأفراد الذين لديهم BMI بين 28 – 30 كيلو غرام/متر مربع زائدي الوزن، بينما يُعرَف الأشخاص الذين يفوق BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع على أنهم سِمان. يكتنف التدبير العلاجي لهذه الحالة أنواع من الأساليب التـــي تتراوح ما بين النصيحة التغذوية إلى تبديل نمط الحياة والأدوية وفي الحالات القصوى الجراحة المعدية[16]. تنسق الخوارزمية المستندة على البينة coordinates evidence based algorithm هذه الأساليب. يركز النص الحالي على التدخلات الفارماكولوجية.

تفعل أدوية السِمْنَة إما على السبيل المعدي المعوي بخفض امتصاص المُغذِّيات nutrient، أو مركزياً بإنقاص مدخول الغذاء بانقاص الشهية أو زيادة الشبع (كابتات الشهية).

الأورليستات ORLISTAT

الأورليستات هو إستر حمض البنتانويك pentanoic acid الذي يرتبط مع الليباز المعدي والبنكرياسي ويثبطها؛ تقي محصلة تثبيط فعاليتها من امتصاص حوالي 30% من الدهن القوتـــي dietary بالمقارنة مع فقدان 5% في الحالة الطبيعية. ينجم فقدان الوزن عن فقدان الكالوري وتسهم كذلك التأثيرات الضائرة ذات العلاقة بالدواء بتناقص مدخول الغذاء. لا يمتص هذا الدواء من السبيل الهضمي.

أظهرت التجارب السريرية أن المرضى الذين يتقيدون بنظام غذائي قليل الكالوري ويأخذون الأورليستات يفقدون 9 – 10 كيلو غرام وسطياً بعد سنة واحدة (مقارنة مع 6 كيلو غرام عند الذي يتناولون الغُفل placebo) استرجع الأشخاص الذين بقوا على الأورليستات 1.5 – 3.0 كيلو غرام (4 – 6 كيلو غرام بالغفل) في السنة التالية. وجد الأورليستات مكاناً له في التدبير العلاجي للسمنة في المملكة المتحدة، وليس من المفاجئ أن يخضع هذا الدواء لإرشادات صارمة من المعهد الوطنـــي للامتياز السريري، حيث يتم البدء بأفراد يتصفون بما يلي:

- بعمر 18 – 75 عاماً
- منسب كتلة جسمهم BMI 28 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر عند الأشخاص الذين لديهم عوامل اختطار قلبية وعائية أو كان منسب كتلة جسمهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بدون هذه المَرَاضة المُشاركة و
- الذين فقدوا 2.5 كيلو غرام من وزن الجسم بالنظام الغذائي وزيادة النشاط الفيزيائي في شهر سابق.

تؤخذ جرعة 120 ميلي غرام، مباشرة قبل الطعام أو أثنائه أو بعد ساعة من الوجبة الرئيسية، حتـــى ثلاث مرات يومياً. إذا فُقدت وجبةٌ أو لم يحتو الطعام على الدهن فيجب حذف جرعة الأورليستات.

يجب أن تترافق المعالجة مع المشوَرة وتستمر المعالجة لما بعد 3 أشهر فقط عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 5% من وزنهم الأولي، وإلى ما بعد 6 شهور عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 10%، ويجب أن لا يتجاوز على نحو طبيعي سنة واحدة وليس أكثر من سنتين البتة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمّن التأثيرات الضائرة تطبل البطن، والبراز الزيتـــي السائل الذي يسبب إلحاحاً برازياً وألماً في البطن والمستقيم. يمكن إنقاص الأعراض بالامتثال إلى نظام غذائي قليل الدهن. تنخفض التراكيز البلازمية للفيتامينات الذوّابة من الدهن أي الفيتامين A، D، E. يمنع استعمال الأورليستات في سوء الامتصاص المعوي المزمن أو الركود الصفراوي.

السيبوترامين SIBUTRAMINE

طُوِّر السـيوترامين sibutramine أصلاً كمضاد اكتئاب ومثبط لاسترداد النورأدرنالين والسيروتونين في النهايات العصبية، إذ يزيد تركيز هذه النواقل العصبية في مُستَقْبِلات خلف المشبك في الدماغ التـــي تؤثر على affect مدخول الطعام. ويعتقد بأنه ينبه استهلاك الطاقة.

يمتص الدواء بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو بارز في الكبد بالسيتوكروم P450 3A4. العمر

[15] الوزن بالكيلوغرامات مُقَسَّم على مربع الطول بالأمتار.

[16] http//www.nhibi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm.

النصفي لهذه المستقبلات هو 14 – 16 ساعة وهي مسؤولة عن تأثيراته.

يمكن أن يسبب السيبوترامين فقدان 5 – 7% من وزن الجسم الأولي عندما يؤخذ مع نصيحة حول النظام الغذائي، ولكن يسترجع هذا الوزن حالما يتوقف الدواء.

يجب أن يوصف السيبوترامين فقط للأفراد الذين منسب كتلة جسمهم BMI 27 كيلو غرام/متر مربع والذين لديهم عوامل اختطار قلبية وعائية أو كان الذين منسب كتلة الجسم BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بغياب عوامل الاختطار. يجب عدم الاستمرار به إذا كان فقد الوزن أقل من 5% من الوزن الأولي، إذا استرجع من يستعمله أكثر من 3 كيلو غرام من الوزن السابق المفقود. يجب عدم اعطاء السيبوترامين لأكثر من سنة واحدة.

ويعطى بجرعة 10 – 15 ميلي غرام عن طريق الفم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن الإمساك، جفاف الفم والأرق الذي يحدث عند أكثر من 10% من المستعملين، وقد يحدث بدرجة أقل شيوعاً الغثيان، وتسرع القلب، الخفقان، ارتفاع ضغط الدم، القلق، التعرق والتبدل في المذاق. يجب مراقبة ضغط الدم عن كثب خلال استعمال الدواء (مرتين أسبوعياً في الأشهر الثلاثة الأولى). تتضمّن موانع الاستعمال فرط ضغط الدم الوخيم، واضطراب النظم القلبي، وضخامة البروستاتة، ولا يستعمل عند المصابين بمرض نفسي أو تاريخ اضطراب رئيسي بالأكل. يجب اجتناب استعماله مع مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (سمية للجهاز العصبي المركزي).

لقد وصفت سابقاً أدوية نورأدرينية تتضمن الفينفلورامين fenfluramine، والديكسفينلورامين dexfenfluramine، والفينتيرامين phenteramine كأدوية كابتة للشهية ولكنها سحبت عندما تصاحب استعمالها مع المرض القلبي الصمامي وفرط الضغط الدموي الرئوي.

يستمرّ الاهتمام الجدير ليحيط بالهرمون المشتق من الخلية الشحمية اللبيتين Leptin (باليوناني، *ليبتوز*، رقيق Greek, *Letpos*, thin) الذي يفعل على الوطاء ليضبط الشهية واستهلاك الطاقة بإعلام السبل العصبية الصماوية عن حالة مخازن الطاقة في النسيج الشحمي. يرتبط اللبيتين البلازمي مع مَنَاسِب السِمْنَة عند الإنسان، إذ يقاوم معظم السمان مستويات اللبيتين المرتفعة بدلاً من عوز إنتاج اللبيتين، ما تزال الجرعات العلاجية المستعملة من اللبيتين تحت التقييم؛ إن الجرعات الفيزيولوجية نادرة الفعالية عند المصابين بعوز اللبيتين الموروث inherited leptin deficiency. قد يفتح الفهم الواسع لسبل اللبيتين الآفاق لعوامل جديدة للتحكم بالشهية والسيطرة على السِمْنَة.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Atkinson M A, Eisenbarth G S 2001 Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 358: 221–229

Boyle P J et al 1995 Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 333: 1726–1731

Clark C M Jr, Lee D A 1995 Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 332: 1210–1217

Dornhorst A 2001 Insulinotropic meglitinide analogues. Lancet 358: 1709–1716

Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 329: 977–986

Fajans S S, Bell G I, Polonski K S 2001 Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes in the young. New England Journal of Medicine 345: 971–980

Garner P 1995 Type I diabetes mellitus and pregnancy. Lancet 346: 157–161

Owens D R, Zinman B, Bolli G B 2001 Insulins today and beyond. Lancet 358: 739–746

Report 1998 Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. Royal College of Physicians of London: London

Stevens A B et al 1989 Motor vehicle driving amongst diabetics taking insulin and non-diabetics. British Medical Journal 299: 591

Stumvoll M et al 1995 Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes

dependent diabetes mellitus. Lancet 343: 95–100
Wright J R 2002 From ugly fish to conqueror of death: J J R Macleod's fish insulin research, 1922–24. Lancet 359: 1238–1242
Yanovski S Z, Yanovski J A 2002 Obesity. New England Journal of Medicine 346: 591–602
mellitus. New England Journal of Medicine 333: 550–554
Willett W C, Dietz W H, Colditz G A 1999 Guidelines for healthy weight. New England Journal of Medicine 341: 427–434
Williams G 1994 Management of non-insulin-

36

الهُرْمونات الدَّرَقِيَّة والأدوية المُضادَّة للدَّرَقِيَّة

Thyroids hormones, antithyroid drugs

الملخص

- الهُرْمونات الدَّرَقِيَّة (ثيروكسين thyroxine، ليفوثيروكسين levothyroxine، T_4، ليوثيرونين liothyronine T_3)
- استعمال هرمون الدَّرَقِيَّة: معالجة قصور الدَّرَقِيَّة
- الأدوية المُضادَّة للدَّرَقِيَّة وفرط الدَّرَقِيَّة: ثيوناميد، الأدوية التـي تحصر الفعالية الوُدية المستقلة، اليوديد واليود المشع I^{131}، تحضير المرضى للجراحة، العاصفة الدَّرَقِيَّة (النوبة)، الجحوظ
- الأدوية التـي تسبب قصور الدَّرَقِيَّة غير المرغوب
- الكالسيتونين، راجع الفصل 38

الهُرْمونات الدَّرَقِيَّة Thyroid Hormones

إن L- ثيروكسين (T_4 أو رباعي يودو- L - ثيرونين) والليوثيرونين (T_3 أو ثلاثي يودو- ل- ثيرونين) هما هُرْمونان طبيعيان للغدة الدَّرَقِيَّة. يُعَد T_3 الوسيطَ الرئيسي في التأثير الفيزيولوجي. يرجع T_4 في استعماله العلاجي في هذا الفصل إلى الليفوثيروكسين (rINN) بدلاً من الليفوثيروكسين (المستعمل في السابق، راجع الفصل 6).

يستعمل مصطلح "هرمون الدَّرَقِيَّة" للملائمة ليشمل T_4 مع T_3. يتاح كلا الشكلين للاستعمال الفموي في المعالجة.

الكالسيتونين Calcitonin: (راجع الفصل 38)

الفيزيولوجيا والحرائك الدوائية

PHYSIOLOGY AND PHARMACOKINETICS

يتطلب تخليق هرمون الدَّرَقِيَّة أكسدة اليوديد القوتـي dietary iodide الذي يتبعه يَوْدَنَة التيروزين إلى أحادي يودوتيروزين وثنائي يودو تيروزين؛ يؤدي تقارن اليودوتيروزين إلى تشكيل *جزيئات فعالة active molecules*، هي رباعي يودوتيروزين (T_4 أو L - ثيروكسين) وثلاثي يودوثيروكسين (T_3 أو L- ثيرونين).

تختزن هذه الهُرْمونات الدَّرَقِيَّة الفعالة في الغدة ضمن جزيء الغلوبولين الدرقي، المكون الرئيسي داخل الجريب الغروانـي intrafollicular colloid. تطلق هذه الهُرْمونات للدوران تباعاً لاسترداد الغراء من قبل الخلايا القمية apical وتحلل البروتين. يعَدُ T_4 الهرمون الدرقي الرئيسي في الدوران. يُزال اليود من حوالي 80% من T_4 المطلق في الأنسجة المحيطية ويتحول إلى T_3 الفعال بيولوجياً 30 – 35% وإلى T_3 *العَكوس* العاطل بيولوجياً 45–50%؛ هكذا يشتق معظم T_3 الدورانـي من T_4. كذلك يُزال اليود على نحو كبير في الكبد، مما يؤدي لفقدان نشاطه.

يرتبط كل من T_3 وT_4 في الدم مع بروتينات البلاسما على نحو شامل 99.9% (الغلوبولين الرابط للثيروكسين، TBG، وسابق الألبومين prealbumin الرابط للثيروكسين، TBPA). ويرتفع تركيز TBG بالإستروجين (بما في ذلك الجرعات المستخدمة في موانع الحمل الفموية)، بالاستعمال المطول لمضادات الذهان، وفي الحمل. ينخفض تركيز TBG بالمعالجة القشرية الكظرية والأندروجينة (الذي يتضمَّن الستيرويد الابتنائي) وبفقد البروتين في البول في المُتَلاَزِمَة الكُلائيَّة nephrotic syndrome. يتنافس الفنيتوين والساليسيلات مع

الهرمون الدرقي على مقرات الارتباط مع TBG. تتداخل مثل هذه التأثيرات مع التقييم السريري المعتد به لقياس التركيز الإجمالي لهرمون الدَّرَقيَّة لكن إتاحة مقايسة هرمون الدَّرَقيَّة الحر (مَنْسَب الثيروكسين الحر free thyroxine index) تُجنِّب مثل هذه العوامل المعقدة بدرجة جيدة. القيم الطبيعية: T_4 الحر (9 – 25 بيكومول/لتر)، T_3 الحر (3 – 9 بيكومول/لتر).

يمتص T_4 وT_3 من الأمعاء بدرجة جيدة، باستثناء غيبوبة الوذمة المخاطية التـــي تتطلب المعالجة حقناً.

ليفوثيروكسين T_4 (Levothyroxine): تصل الجرعة المفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 10 أيام (ترتبط مع بروتينات البلازما على نحو شامل وبقوة) وتطرح في خلال ثلاثة أسابيع (العمر النصفي 7 أيام عند الشخص السَوِي الدَّرَقيَّة، وحوالي 14 يوماً في قصور الدرق، وحوالي 3 أيام بفَرْطِ نَشَاطِ الدَّرَقيَّة).

ليوثيرونين T_3 (Liothyronine) هو فَعُوْل Potent بيولوجياً أكثر بخمس مرات من T_4؛ تصل الجرعة المفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 24 ساعة (ارتباطها ببروتينات البلازما ضعيف) وتطرح في خلال أسبوع واحد (العمر النصفي 2 يوم عند الشخص سَوِيُّ الدَّرَقيَّة).

الديناميكا الدوائية PHARMACODYNAMICS

يدخل هرمون الدَّرَقيَّة إلى الخلايا المستهدفة للأعضاء، يتحد مع المستقبلات النووية النوعية ويُحرض على تبدلات استقلابية مميزة تتضمن:

- *تخليق البروتين* خلال النمو
- زيادة معدل *الاستقلاب* وارتفاع استهلاك الأوكسيجين.
- زيادة *الحساسية للكاتيكولامينات* مع تكاثر في مستقبلات بيتا الأدرينية (ذات أهمية خاصة في الجهاز القلبـــي الوعائي).

الليفوثيروكسين وقصور الدَّرَقيَّة

Levothyroxine for hypothyroidism

إنّ الاستطباب الرئيسي لليفوثيروكسين هو معالجة *العَوَز* (الفدامة cretinism وقصور الدَّرَقيَّة عند البالغين) الناجم عن أي سبب. يكون متطلب البالغين من الهرمون ثابتاً بطريقة مُدهشة، ولا حاجة لتبديل الجرعة طالما وجدت الجرعة المثلى. يجب مراقبة المرضى بفترات سنوية. وثمة حاجة لأن تكون المراقبة أكثر تواتراً عند الأطفال، الذين تزداد حاجتهم خلال النمو. ويجب أن تجرى مراقبة شهرية عند النساء الحوامل بأسلوب شبيه وتزداد المتطلبات بحوالي 50 – 100% من الجرعة الطبيعية من الليفوثيروكسين.

تعَد المعالجة المبكرة هامة في قصور الدَّرَقيَّة الوليدي (الفدامة Crtinism) (5000:1 ولادة) إذ يجب اجتناب العيوب العقلية الدائمة وتكون المعالجة طول العمر.

يتطلب قصورُ الدَّرَقيَّة الناجم عن قصورِ النخامية الشاملِ الإعاضةَ بالهُرْمونات القشرية الكظرية إضافة للهرمون الدرقي. يمكن أن يسبب استعمال الليفوثيروكسين منفرداً القصور الكظري الحاد.

تخمد الجرعات الصغيرة من الليفوثيروكسين عند الأشخاص الطبيعيين إنتاج الهرمون النخامي المنبه للدرق (TSH) ولذا تنقص نتاج الهرمون الدرقي بكمية مُكافئة equivalent amount.

استعمل الليفوثيروكسين في معالجة الدُراق العُقَيْدي اللاسُمِّيّ nontoxic nodular goiter، الذي يكبت إفراز الهرمون النخامي المنبه للدرق TSH عند هؤلاء المصابين، وأعطيت المعالجة على افتراض أنَ نمو النسيج الدرقي (شبيه بالطبيعي) العقيدي يعتمد على الهرمون النخامي المنبه للدرق TSH. تبقى قيمة المعالجة المديدة بالليفوثيروكسين عند هؤلاء المرضى غير مثبتة، ويؤدي سحب المعالجة لعودة الدُراق. يجب عدم استعمال الليفوثيروكسين في معالجة السمنة (راجع السمنة).

معالجة قصور الدَّرَقيَّة Treatment of hypothyroidism

أقراص الليفوثيروكسين Levothyroxine Tabs التـــي يجب استعمالها تحتوي على ليفوثيروكسين الصوديوم النقي. أما الجرعة الأولية عند المرضى الفتيان بدون وجود المرض القلبـــي فهي حوالي 50 – 100 مكروغرام يومياً؛ لكن يجب

الوصول لذلك تدريجياً، عند المرضى المصابين بمرض قلبي وعند المسنين أو المصابين بفرط ضغط الدم (لتصغير الاختطار القلبي الوعائي الناجم عن الزيادة المفاجئة في الطلب الاستقلابي)، يبدأ بحوالي 12.5 – 25 مكروغرام يومياً بالأسابيع 2 – 4، ثم تزاد حوالي 12.5 مكروغرام شهرياً حتى تفرّج الأعراض. إن جرعة الإعاضة المعتادة في الحالة الثابتة 75 – 125 مكروغرام عند النساء، وحوالي 100 – 200 مكروغرام عند الرجال كجرعة يومية مفردة، ويكفي ذلك لإنقاص TSH البلازمي إلى تراكيزه الطبيعية (0.3 – 3.5 مكرو وحدة/لتر) الذي يعدُّ *أفضل* مشعر للمعالجة الكافية. أما المرضى الذين يحتاجون لأكثر من تلك الجرعة فربما لم يتناولوا أقراصهم tablets بثبات. لا نصل إلى التأثير الأعظمي إلا بعد حوالي عشرة أيام وينطرح بعد حوالي 2 – 3 أسبوع. يُعد الامتصاص شبه تام وأقل تغيراً إذا أخذ الليفوثيروكسين بعيداً عن الطعام.

لم تدرس الأقراص التي تحتوي مزيجاً فيزيولوجياً من الليفوثيروكسين والليوثيرونين بدرجة كافية لذلك يُحبَّذ استعمال الليفوثيروكسين وَحْدَهُ.

يميل المصابون بقصور الدَّرَقيَّة لعدم تحمُّل *الأدوية* التي تؤخر الاستقلاب عموماً.

أقراص الليوثيرونين Liothyronine Tabs. إنّ الليوثيرونين هو هرمون الدَّرَقيَّة الفعال الأسرع، تعطي الجرعة المفردة منه تأثيراً أعظمياً خلال 24 ساعة وتطرح خلال 48 – 24 ساعة. لا يستعمل في المعالجة الروتينية لقصور الدَّرَقيَّة بسبب سرعة بدء أثره الذي قد يحرض فشلاً قلبياً. تستعمل أقراص الليوثرونين رئيسياً في غيبوبة الوذمة المخاطية والذُهان، كلاهما من الحالات النادرة. يستعمل الليوثيرونين على نحو نوعي خلال سحب الإعاضة بالليفوثيروكسين (المقبول تشخيصياً بتفرس اليود المشع radioiodine scanning) عند المصابين بالسرطانة الدَّرَقيَّة.

يتبع غيبوبة الوذمة المخاطية عوز هرموني إجمالي مطول وتُشكِّل حالةً إسعافية. تُعد المعالجة داخل الوريد إلزامية بسبب اختلال امتصاص الأدوية في هذه الحالة. يعطى الليوثيرونين 20 – 5 مكروغرام/12 ساعة. يُحتاج أيضاً للهيدروكورتيزون داخل الوريد، إذ قد يرتبط قصور الدَّرَقيَّة مع القصور القشري الكظري.

قصور الدَّرَقيَّة دُوَيْنَ السَّريريّ Subclinical hypothyroidism. ينطبق هذا المصطلح على المرضى الذين يكون لديهم T_4 الحر طبيعياً ولكن يكون TSH مرتفعاً. تتضمن الاستطبابات التي يجب مراعاتها لمعالجة هؤلاء المرضى: أعراض قصور الدَّرَقيَّة، حضور الدُراق، اكتشاف الأضداد الدَّرَقيَّة أو فرط كوليستيرول الدم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects لهرمون الدَّرَقيَّة تتوازى مع ازدياد معدل الاستقلاب. تعطي أعراض فرط الدَّرَقيَّة وعلاماتها. تتحرض أعراض إقْفار عَضَلَة القَلْب، الرجفان الأذيني، فشل القلب بالمعالجة الشديدة أو تشاهد عند المصابين بمَرَضُ القَلْبِ الإقفاريّ الخطير الذين لا يتحملون المعالجة المثلى. يجب إيقاف الليفوثيروكسين عند حدوث ذلك لمدة أسبوع على الأقل ويبدأ ثانية بجرعة منخفضة. يمكن لجرعة مفرطة قليلة عند المرضى فوق عمر الستين أن تُورث رجفاناً أذينياً.

في الحَمْل In pregnancy يجب أن تُقيم المصابة بقصور الدَّرَقيَّة؛ بحرص وأن تراقب شهرياً؛ قد تتطلب الحامل زيادة بحوالي 50 – 100% من جرعة الليفوثيروكسين؛ لا يعَدُ الإرضاع من الثدي مانعاً للاستعمال وعلى الرغم من ذلك يجب مراقبة حالة الدَّرَقيَّة عند الرضيع.

الأدوية المُضادَّة للدَّرَقيَّة وفرط الدَّرَقيَّة
Antithyroid drugs and hyperthyroidism

تتضمن الأدوية المستعملة في معالجة فَرْطُ الدَّرَقيَّة:

- **الثيوناميدات Thionamides** التي تحصر تخليق هرمون الدَّرَقيَّة.
- **اليود Iodine**: *اليود المشع* الذي يخرب الخلايا الصانعة لهرمون الدَّرَقيَّة، *واليوديد* الذي يسبب فرطه نقصاً مؤقتا في إنتاج هرمون الدَّرَقيَّة بآلية غير معروفة (هو ضروري أيضاً لتشكل الهرمون، ويمكن أن يسبب، كلاهما فرط اليود أو

عوزه، الدُراق).

الثيوناميدات (مُشتقات ثيويوريا) كربيمازول، ميثيمازول، بروبيل ثيويوراسيل

HIONAMIDES (THIOUREA DERIVATIVES) CARBIMAZOLE, METHIMAZOLE, PROPYLTHIOURACIL

طَرَز التأثير Mode of action

إن الفعل الرئيسي للثيوناميدات هو *إنقاص تشكُّل هرمون الدَّرَقيَّة* بتثبيط الأكسدة وتضمينه في الشكل العضوي لليود (يودوتيروزين Organification)، وتثبط تقارن اليودوتيروزين لكي يتشكل T_4 وT_3. ينجم عن هذه الأفعال عوز اليود داخل الدَّرَقيَّة. قد يتأخر التأثير الأعظمي حتـــى تنهك exhausted مخازن الهرمون المتاحة (أسابيع، راجع أدناه). تؤدي الجرعة العالية إلى إنقاص تخليق الهرمون وإلى قصور الدَّرَقيَّة.

الكربيمازول والميثمازول Carbimazole and methimazole (المُستَقْلَب الرئيسي للكربيمازول) (عمره النصفي 6 ساعات) والبروبيل ثيويوراسيل (عمره النصفي 2 ساعة) هي الشائعة الاستعمال، إن العمر النصفي قليل الأهمية هنا لأن الأدوية تتراكم في الدَّرَقيَّة وتفعل لمدة 30 – 40 ساعة؛ لذلك تكفي جرعة يومية مفردة.

بروبيل ثيويوراسيل Propylthiouracil يختلف عن بقية أعضاء المجموعة بأنه يثبط تحويل T_4 إلى T_3، ولكن يستعمل فقط بجرعات عالية في معالجة العاصفة الدَّرَقيَّة (راجع أدناه).

الجرعات Doses

- *كربيمازول*، فموياً 40 ميلي غرام إجمالياً/ يوم (أو الميثيمازول 30 ميلي غرام) حتـــى الوصول للسواء الدرقي euthyroid (عادة 4 – 6 أسابيع)؛ ثم إما *تعاير* بالانحسار الأولي 10 ميلي غرام كل 4 – 6 أسابيع ("نظام المعايرة titration regimen") حتـــى الوصول إلى جُرعة المُداوَمَة 5 – 10 ميلي غرام/ يوم؛ أو يستمر ("بنظام إحصار – إعاضة block-replace regimen") 40 ميلي غرام مرة واحدة في اليوم، ويضاف الليفوثيروكسين 75 – 125 مكروغرام/ يوم، مع رصد T_4 الحر وTSH.
- *بروبيل ثيويوراسيل*، فموياً 600 ميلي غرام إجمالياً/يوم حتـــى السوية الدَّرَقيَّة، الجرعة الصائنة 50 – 100 ميلي غرام/اليوم؛ تستعمل جرعات أعلى (تصل حتـــى 2.4 غرام/يوم) بالإعطاء المتواتر في العاصفة الدَّرَقيَّة.

الاستعمال Use

ربما لا يكون المريض حَروناً تماماً على هذه الأدوية. قد ينجم فشل الاستجابة عن عدم أخذ المريض للأقراص أو عن التشخيص الخاطئ. تستعمل الأدوية في فرط الدَّرَقيَّة كما يلي:

- معالجة رئيسية
- معالجة مساعدة لليود المشع للتحكم بالمرض حتـــى يحقق التَّشْعيع تأثيراته[1]،
- تحضير المرضى للجراحة.

يلاحظ التحسن السريري خلال 2 – 4 أسابيع، ويجب أن يكون المريض سوي الدَّرَقيَّة خلال 4 – 6 أسابيع. إن أعراض المريض هي الدليل الأفضل للمعالجة (تناقص النـــزق والخفقان)، وازدياد القوة وكسب الوزن، وسرعة النبض.

لكن تكون الأعراض والعلامات أقل قيمة كدليل إذا تناول المريض مُحصراً لمستقبل بيتا الأدرينـــي، فيعتمد عندئذ على الاختبارات الكيميائية البيولوجية.

تنقص المعالجة المثلى من حجم الغدة، لكن تؤدي المعالجة المفرطة إلى تراكيز هرمونية منخفضة في الدم تفعّل نظام الارتجاع feedback النخامي الذي يتضمن إفراز TSH والدُّراق.

التأثيرات الضائرة Adverse reaction

تسبب جميع أدوية الثيوناميد آثاراً ضائرة صغيرة وكبيرة، تتضمن القليلة منها الطفح، والشرى، والألم المفصلي، والحمى، والقهم أي قلّة الشهية، والغثيان، والشذوذ في المذاق وحاسة الشم، وأما الكبيرة منها فتتضمن ندرة المحببات وقلة الصفيحات والنخر الكبدي الحاد والالتهاب الكبدي الركودي الصفراوي والمتلازمة الشبيهة بالذئبة والتهاب الأوعية.

---

[1] قد يسبب استعمال الثيوناميد Thionamide خلال أسبوع قبل المعالجة باليود المشع أو بعده اعتلالاً في الاستجابة للتَّشْعيع (Velkeniers B et al 1988 Lancet 1:1127) (see Mode of action of thionamides, .above)

تحدث الاضطرابات الدموية على نحو شائع (< 10000/3 مريض في السنة) في الشهرين الأولين من المعالجة. يجب القيام بالعدّ الروتينـــي للكريات البيض لكشف اعتلال الدم قبل تطور الأعراض؛ لكن قد تكون ندرة المحببات حادة بحيث لا يقوم العَدُّ بالتحذير. يجب أن يُنصح المرضى بإيقاف الدواء، وينبغي القيام بعدِّ الكريات البيض إذا تطورت أعراض التهاب الحلق، الحمى، التكدم أو التقرحات الفموية. يستقصى ما يوحي بفقر الدم. قد تحدث أرجية متصالبة بين الأدوية أحياناً، لكن يجب أن تفترض بأنَّها ندرة محببات. تتضمن معالجة ندرة المحببات سحب الدواء، قبول المريض في المشفى، وإعطاء مضاد المكروبات الواسعة الطيف بالإضافة إلى إعطاء العاملُ المُنَبِّهُ لُمستَعْمَرة المُحَبَّبات granulocyte colony stimulating factor (عندما يكون متاحاً).

الحمل Pregnancy. إذا كانت المرأة الحامل مصابة بفرط الدَّرَقيَّة (1000/2 من الحوامل) فيجب أن تعالج بأقل مقدار ممكن من هذه الأدوية بسبب عبورها للمشيمة؛ تُحدث المعالجة المفرطة دُراق جَنينيّ fetal goitc. قد تفضل الجراحة في الأثلوث الثانـــي من الحمل عن استمرار المعالجة الدوائية.

يعَدُ البروبيل ثيويوراسيل دواء الاختيار للمعالجة خلال فترة الإرضاع من *الثدي*، بسبب مروره القليل إلى لبن الثدي.

ضبط المعالجة بالأدوية المُضادَّة للدرق
CONTROL OF ANTITHYROID DRUG THERAPY

إن الغاية من هذه المعالجة الدوائية مكافحة فرط الدَّرَقيَّة حتـــى الوصول لهدأة طبيعية natural remission، أمّا مدة المعالجة التـــي تقلل معدل النكس relapse فهي مثار للجدل، وينصح عموماً بالمعالجة لمدة 12 – 18 شهراً قبل السحب الروتينـــي للدواء. تكون المعالجة الأطول (24 شهراً على أقل تقدير) معتادة عند الفتيان المصابين بدراق وعائي كبير، بسبب اختطار النكس العالي. يدخل أغلب المرضى في هدأة، لكن سوف ينكس بعضهم خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد سحب المعالجة. يبقى تقريباً 30 – 40% من المرضى بحالة السواء الدرقي Euthyroid لعشر سنوات لاحقة. إذا نكس فرط الدَّرَقيَّة، فثمة فرصة قليلة لمقرر ثانٍ من الثيوناميد لتحصيل هدأة مديدة.

يضمن استعمال الليفوثيروكسين المتزامن مع دواء مضاد للدَّرَقيَّة (نظام الإحصار والإعاضة block and replace regimen) استمرار حالة السوية الدَّرَقيَّة، وينقص من تواتر زيارات العيادة. ولا توجد بينة جيدة بأن اختيار المعايرة أو نظام الإحصار – الإعاضة سوف يؤثر على معدل النكس.

حصار بيتا الأدرينـــي β-Adrenergic Block. ثمة زيادة في حساسية النسيج تجاه الكاتيكولامينات في فرط الدَّرَقيَّة مع ازدياد في عدد مستقبلات بيتا الأدرينية، أو زيادة استجابة المرسال الثانـــي (مثلاً تخليق أُحادِيُّ فسفات الأدينوزين الحَلَقيّ cAMP داخل الخلايا) تجاه التنبيه. لذا تكون بعض الأعراض المزعجة أدرينية. يمكن الحصول على التفريج السريع بإحصار المستقبلة بيتا الأدرينية (تقرر الجرعة من خلال سرعة القلب) مع ذلك لا تُحصر جميع التأثيرات الاستقلابية للهرمون كما في تأثيرها على عضل القلب، ولا يحدث تبدل في معدل الاستقلاب الأساسي. لذا يجب عدم استعمالها كمعالجة وحيدة باستثناء التسمم الدرقي الخفيف لأجل التحضير للمعالجة باليود المشع، يجب أن تستمر عند هؤلاء المرضى حتـــى يظهر أثر اليود المشع. لا تبدل من مساق المرض، ولا من الاختبارات الكيميائية الحيوية لوظيفة الدَّرَقيَّة. إنَّ أي تأثير على فعل الهرمون الدرقي على الأنسجة المحيطية غير هام سريرياً. يُرغب باختيار الدواء غير الانتقائي nonselective لمستقبلات β_1 β_2 وذو التأثير الناهض الجزئي الناقص lacks partial agonist effect (مثل البروبرانولول propranolol 80 – 20 ميلي غرام كل 6 – 8 ساعات، أو التيمولول timolol 5 ميلي غرام مرة واحدة يومياً). يجب ملاحظة موانع الاستعمال المعتادة لحصار بيتا (راجع الفصل 23)، لا سيَّما الربو.

اليود (اليوديد واليود المشع)
IODINE (IODIDE AND RADIOACTIVE IODINE)

يمتص اليوديد من الأمعاء جيداً، يتوزع مثل توزع الكلوريد في الجسم ويفرغ بسرعة من الكلية. يمتص انتقائياً

ويتركز (حوالي × 25) في الغدة الدَّرَقيَّة، لكن أكبر من ذلك في فرط الدَّرَقيَّة وبدرجة أقل في قصور الدَّرَقيَّة. ينقص عوز اليوديد من مقدار إنتاج هرمون الدَّرَقيَّة، الذي ينبه إفراز TSH النخامية. تكون النتيجة حدوث فَرْطُ التَّنَسُّج hyperplasia وازدياد وعائية vascularity الغدة، فينجم عنها تشكل الدُّراق goitre.

التأثيرات Effects

تُعد تأثيرات اليوديد معقدة وتتعلق بالجرعة والحالة الدَّرَقيَّة للشخص.

عند المصابين بفَرْطِ نَشَاطِ الدَّرَقيَّة In hyperthyroid قد يعزز الفرط المعتدل من اليود إنتاج الهرمون ويوفرُ وقوداً fuel لتخليق الهرمون. لكن يثبط الفرط الكبير إطلاق الهرمون ويعزز تخزينه وأوب involution الغدة، مما يجعل الغدة أكثر قوة وأقل وعائية وتكون الجراحة أسهل. يكون هذا التأثير عابراً وآليته غير محددة.

الأشخاص ذوي السواء الدرقي euthyroid مع دُّرَقيَّة طبيعية، قد يسبب فرط اليوديد من أي مصدر الدُراق (مع فرط نشاط الدرق أو بدونه) مثل استعمال أدوية السعال التـــي تحتوي اليوديد، وسائط التباين الشعاعي التـــي تحتوي اليود، الأميودارون، أكلة بالطحلب البحري seaweed eaters.

يصبح الشخص السوي الدَّرَقيَّة المصاب بورم غدي مُستَقِل autonomous adenoma (عقيدة ساخنة) مصاباً بفرط نشاط الدَّرَقيَّة إذا أعطي اليود.

الاستعمالات Uses

يُستعمل اليوديد (جرعة كبيرة) في العاصفة الدَّرَقيَّة (النوبة) وفي التحضير لاستئصال الدَّرَقيَّة لأنه ينفع المريض بإنقاص إطلاق الهرمون وجعل الجراحة أسهل وأكثر سلامة (أعلاه).

يوديد البوتاسيوم Potassium iodide بجرعات 60 ميلي غرام فموياً كل 8 ساعات (الفترات الأطول تسمح بالإفلات من تأثير اليوديد) يُنتج بعض التأثير خلال 1 – 2 يوم، وأعظمياً بعد 10 – 14 يوماً، يحدث بعد ذلك انحدار المنفعة بسبب تلاؤم الدَّرَقيَّة thyroid adapts. تستعمل جرعة شبيهة لثلاثة أيام لتغطي إعطاء بعض مركبات اليود I^{131}، I^{123} التـــي تحتوي بعض النظائر isotopes، مثل ميتا يودوبنـــزيل غواندين (MIBG) (راجع الفصل 23).

تزيد المعالجة باليود من مخازن اليوديد في الدَّرَقيَّة، التـــي تُؤخر الاستجابة للثيوناميدات. قد يضاف اليوديد وقائياً (جزء واحد من مئة ألف جزء) إلى الملح أو الماء أو الخبز عندما يكون الدُراق متوطناً endemic.

يُحقن الزيت اليودي عضلياً كل 3 – 5 سنوات في المجتمعات المحرومة اقتصادياً كطريقة اتقائية؛ تعطى على نحو مبكر للنساء بدرجة كافية، يقي هذا من الفدامة المتوطنة endemic cretinism؛ لكن يحدث أحياناً فرط الدَّرَقيَّة (راجع الورم الغدي المستقل).

كمطهر antiseptic يستعمل على الجلد، يستعمل البوفيدون اليوديّ Povidone- iodine (مركب من اليود مع حامل ذي إطلاق مستمر، البوفيدون، أو بولي فينيل- بيروليدين). يمكن أن يطبق بأسلوب متكرر ويستعمل كمنظف جراحي.

الإفرازات القصبية Bronchial secretions. يتركز اليوديد في الإفرازات اللعابية والقصبية. يفعل كطارد للبلغم (راجع السعال، الفصل 27).

المركبات العضوية Organic Compounds تستعمل المركبات العضوية التـــي تحتوي اليود في أوساط التباين في *علم الأشعة*. لابدَّ من سؤال المرضى إن كان لديهم أرجية لليود قبل استعماله. يجب أن تعطى جرعة اختبار داخل الوريد قبل نصف ساعة من إعطاء كامل الجرعة داخل الوريد، عند وجود تاريخ لأي أرجية. مع ذلك، يحدث التآق الوخيم وحتـــى الموت كل سنة في أقسام الأشعة المُكتظَّة. وقد حلّ محل أوساط التباين التـــي تحتوي على اليود مستحضرات غير أيونية[2] nonionic preparations.

---

[2] إن تكلفة المستحضرات الحديثة تقريباً ثلاثة أضعاف تكلفة الاستقصاءات التشخيصية التـــي تتطلب أوساط التباين contrast media. مع معدل

التفاعلات الضائرة Adverse reactions

يختلف المرضى جداً في تحملهم لليود؛ إذ يكون بعضهم غير متحملين أو أرجيين لكل من الشكل الفموي والشكل الذي يوضع على الجلد.

أعراض التَّسَمُّمُ باليود Symptoms of iodisim تتضمن: المذاق المعدنـي، الإلعاب المفرط مع الغدد اللعابية المؤلمة، وغثيث العينين running eyes والأنف، التهاب الحلق والحنجرة، السعال المنتج، الإسهال، والأطفاح المختلفة التـي تحاكي الحماق chicken – pox. يمكن أن يُعزز انطراح اليود بتحريض الإدرار البولي الملحي.

يمكن أن يحدث *الدُراق* بالاستعمال المطول لطارد البلغم الذي يحتوي اليوديد عند المصابين بالربو والتهاب القصبات، يجب أن تكون مثل هذه المعالجة متقطعة، إن استعملت بالأصل.

يسبب التطبيق الموضعي للمطهرات التـي تحتوي اليود عند الولدان neonates قصور الدَّرَقِيَّة، وسوف يخمد مدخول اليود في النظام الغذائي الطبيعي قبط الدَّرَقِيَّة لليود المشع المعطى بسبب تنافس كلا الشكلين.

تتداخل المداواة والعوامل التشخيصية الشعاعية الذوابة بالماء في حالة النظام الغذائي، مما يوقف الوظيفة الدَّرَقِيَّة مدة 4 – 2 أسابيع بعد إيقاف المصدر، لكن قد تدوم مع العوامل المستعملة من أجل تصوير المرارة مدة ستة أشهر أو أكثر (ارتباط نسيجي).

اليود المشع (I^{131}) RADIOIODINE

يعالج I^{131} من قبل الجسم تماماً مثل النظائر غير المشعة العادية، حيث يتركز عندما يبلع في الغدة الدَّرَقِيَّة. يصدر إشعاع بيتا β radiation على نحو رئيسي 90%، الذي ينفذ فقط إلى 0.5 ميلي متر من النسيج وهذا يسمح بالحصول على التأثيرات العلاجية على الدَّرَقِيَّة بدون ضرر البنـى المحيطية ولاسيما الدريقات parathyroids. كذلك يصدر بعض أشعة غاما gamma rays الأكثر نفوذية ويمكن كشفها بالعداد الإشعاعي Radio counter. العمر النصفي الفيزيائي لليود المشع I^{131} حوالي 8 أيام.

ويحبّذ I^{131} في المعالجة الأولية لفرط الدَّرَقِيَّة الناجم عن داء غريفز في أمريكا الشمالية. يمنع استعماله عند الأطفال والحوامل أو المرضعات من النساء، ويمكن أن يحرض الاعتلال العينـي أو يسيء له. يستخدم بالتوليف مع الجراحة في بعض حالات سرطانة الدَّرَقِيَّة، ولاسيّما هؤلاء المصابين بنقائل ذات تمايز كاف لالتقاط اليود انتقائياً.

قد يشعر بالتأثيرات النافعة للجرعة المفردة في شهر واحد في فرط الدَّرَقِيَّة، ويجب أن يراجع المرضى في خلال ستة أسابيع لمراقبة بدء قصور الدَّرَقِيَّة. قد يدوم التأثير الأعظمي لليود المشع ثلاثة أشهر. قد يُحتاج في الحالات الوخيمة، لحصار مستقبلة بيتا الأدرينية ولدواء مضاد الدَّرَقِيَّة (راجع الحاشية 1) لجعل المريض مرتاحاً خلال الانتظار؛ ويمكن حدوث ذلك عندما يستعمل اليود المشع لمعالجة المرضى المصابين بالتسمم الدرقي الناكس. يسبب التهاب الدَّرَقِيَّة الإشعاعي النادر جداً إطلاقاً مفرطاً للهرمون وعاصفةً دَّرَقِيَّة. قد يحتاج أحياناً لجرعات متكررة.

تشبه *التأثيرات الضائرة* لليود المشع التَّسَمُّمُ باليود iodism السابق الذكر. يجب في حال حدوث جرعة مفرطة غير مقصودة، يجب إعطاء جرعات كبيرة من يوديد البوتاسيوم أو يوديد الصوديوم لمنافسة قبط uptake اليود المشع من قبل الدَّرَقِيَّة وتسريع الإفراغ بزيادة تقلب turnover اليوديد (زيادة مدخول السوائل والمدر البولي كمساعد).

يمتاز اليود المشع بأن المعالجة به بسيطة ولا يرجّح حدوث وفيات مباشرة ولكنه بطيء الفعل ويصعب تقرير الجرعة التـي تجعل المريض سوي الدَّرَقِيَّة.

يصبح حوالي 20% من المرضى بعد السنة الأولى من المعالجة بحالة السواء الدرقي. يصبح بعد ذلك حوالي 5% مصابين بقصور الدَّرَقِيَّة سنوياً، ربما لأن قدرة الخلايا الدَّرَقِيَّة على الانقسام تلغى بصفة دائمة وبذلك يتوقف التجديد الخلوي renewal ceases. لذا يجب متابعة المرضى بعد المعالجة

الإماتة تقريباً $\frac{1}{50,000}$ عند المرضى الذين يتلقون الأدوية القديمة، تواجه المستشفيات معادلة التكلفة – المنفعة cost-benefit equation باهتمام.

باليود المشع، ويحتاج معظمهم للمعالجة من أجل قصور الدَّرَقيَّة في النهاية. ولما كانت مثل هذه المتابعة لسنوات قد تفشل ولأن بدء قصور الدَّرَقيَّة قد يكون مخاتلاً insidious ولا يسهل تمييزه، لذلك يتعمّد الأطباء إلى جعل المرضى قاصري الدَّرَقيَّة بالجرعة الأولى ويثقفونهم على استعمال المعالجة بالإعاضة التـــي تكون مأمونة وذات فعالية.

الاختطار Risks

تخلصت الخبرة الطبية من الخوف بأن اليود المشع يسبب سرطانة الدَّرَقيَّة، مما أدى لاستعماله عند المرضى في جميع الأعمار. ولكن جدَّدت كارثة شيرنوبيل Chernobyl disaster الاهتمام حول تعرض الأطفال للخطر وسوف يكون من الحكمة ثانية تقييد المعالجة باليود المُشع للبالغين. يجب أن لا تعالج النساء الحوامل باليود المشع بسبب عبوره المشيمة.

ثمّة اختطار نظري من التأثير المشوه لذا ينبغي للمريضات ألا ينجبن لمدة 12 شهراً بعد المعالجة.

تستعمل الجرعات الكبيرة من اليود المشع من أجل سرطانة الدَّرَقيَّة أكثر من استعمالها لفرط الدَّرَقيَّة، ويزداد وقوع الابيضاض الدموي المتأخر عند هؤلاء المرضى. تتطلب معالجة سرطانة الدَّرَقيَّة تخصصاً عالياً.

الاختبارات Tests

يمكن استعمال قبط اليود المشع لاختبار وظيفة الدَّرَقيَّة، على الرغم من اعتياد استعمال التّكنيشيوم (العنصر التاسع والتسعون) Technethium، قد يستعمل التفرس Scanning لتحديد العقيدات nodules المفردة، ومن أجل التشخيص التفريقي لداء غريفز Graves عن التهابات الدَّرَقيَّة الأقل شيوعاً (مثل الْتهابُ الدَّرَقيَّة المَنسوبُ لكُورفان de Quervain's thyroiditis). قد تسبب الحالة الأخيرة إطلاق الهرمون الدرقي الناجم عن ضرر الخلية الجريبية ملامح سريرية وكيميائية بيولوجية لفرط الدَّرَقيَّة، ولكن تنقص من قبط ^{131}I.

التحضير للجراحة

PREPARATION FOR SURGERY

قد يكون تحضير المصابين بفرط نشاط الدَّرَقيَّة للجراحة مقبول الانجاز بجعلهم بحالة السواء الدرقي بأحد الأدوية المذكورة سابقاً مع مُحصر لمستقبلة بيتا الأدرينية من أجل راحة المريض (راجع ما سبق) والمأمونية[3] safety، يضاف اليوديد لمدة 7 – 10 أيام قبل العملية (ليس مباشرة) لإنقاص توعية vascularity الغدة غير المناسبة للجراحة.

يحضر المرضى في الحالات الاسعافية، بمُحصر مستقبلة بيتا الأدرينية (مثل البروبرانولول كل ست ساعات مع معايرة الجرعة للتخلص من تسرع القلب) لمدة 4 أيام. يستمر ذلك خلال العملية وبعدها لمدة 7 – 10 أيام يجب أن يعطى أيضاً اليوديد كما سبق ذكره. أما الاختلاف الهام في الطريقة الثانية

اختيار المعالجة في فرط الدَّرَقيَّة
ثمة ثلاثة خطوط معالجة، لكل منها بعض الميزات والمساوئ: • الأدوية المُضادَّة للدَّرَقيَّة • اليود المشع • الجراحة، بعد التحضير كما يلي. **الأدوية المُضادَّة الدَّرَقيَّة** تفضل عموماً شريطة أن يكون الدُّراق صغيراً ومنتشراً. تفضل المعالجة الجراحية عندما يكون الدُّراق عقيدياً وكبيراً بدرجة كافية ليكون مصدراً للشكوى وفي النكس عندما تسحب المعالجة الدوائية (تكون العقيدات مستقلة). لا تنقص هذه الأدوية حجم الدَّرَقيَّة؛ قد تستعمل عند الحامل. **اليود المشع** يستعمل على نحو شائع الآن عند المرضى البالغين في كل الأعمار؛ لكن ليس عند الحامل. إذ يصيبُ كلاً من الدُّراق المنتشر والعقيدي. يصبح الدُّراق أصغر. يكون الرصد اللاحق لقصور الدَّرَقيَّة أساسياً. تلائم هذه المعالجة أيضاً فرط الدَّرَقيَّة الناجم عن ورم غدي مفرد مفرط الوظيفة (عقيدة ساخنة)، وقد تستعمل الجرعات العالية عندما تكون بقية وظيفة الغدة مكبوتة بالعملية التنظيمية للارتجاع السلبـــي المألوف. **الجراحة** تُعد الخيار الثاني للتَسَمُّم الدَرَقي thyrotoxicosis. قد تستطب في حال وجود انسداد في أوردة العنق أو الرغامى أو عندما يعتقد بحدوثها في المستقبل، أو إذا كانت الدَّرَقيَّة تحتوي عقيدةً غير محددة الطبيعة، أو عند الفتيان المصابين بتسمم دُرَقيَّة ناكس، فإن الجراحة هي الأفضل.

[3] يجب ألا تجري العملية لأي مريض يكون نبضه أثناء الراحة 90/ دقيقة أو أعلى، ويجب عدم إغفال أو حذف أي جرعة من مُحْصِر مُستَقْبِلَة بيتا الأدرينـــي بما فيها الجرعة الهامة التالية للجراحة، Toft A D et al 1978 .New England Journal or Medicine 298: 643

فهو كون الغدة أصغر وسهلة التفتت، على الرغم من بقاء أنسجة المريض مفرطة الدَّرَقيَّة، وهي أساسية لتفادي نوبة فرط الدَّرَقيَّة أو العاصفة الدَّرَقيَّة، ويتابع بمُحصر للمستقبلة الأدرينية كما ذكر قبل قليل دون إهمال أي جرعة مفردة من البروبرانولول كل ستة ساعات.

العاصفة الدَّرَقيَّة Thyroid storm

إنَّ النوبة، أو العاصفة الدَّرَقيَّة، حالة إسعافية مهددة للحياة تنجم عن تحرير كميات كبيرة من الهرمون إلى الدوران. قلَّما تحدث العاصفة الجراحية بالطرق العصرية لتحضير المصابين بفرط نشاط الدَّرَقيَّة للجراحة. وقد تحدث العاصفة الدَّرَقيَّة الطبية عند المرضى الذين لم يعالجوا أو عولجوا على نحو غير تام. قد تورِّث precipitated العاصفة الدَّرَقيَّة بالعَدوى، الرضح، الإسعافات الجراحية، العمليات، التهاب الدَّرَقيَّة الإشعاعي، تسمم الدم الحملي أو المَخاضي parturition. لابدَّ من المعالجة الإسعافية للحفاظ على الحياة.

يجب إعطاء البروبرانولول مباشرة (داخل الوريد ببطء، 1 ميلي غرام/دقيقة حتـــى 10 ميلي غرام أعظمياً، في الحالات الوخيمة، يُسبق بالأتروبين 1 - 2 ميلي غرام داخل الوريد للوقاية من بطء القلب المفرط). يتطلب ذلك أيضاً إعطاء جرعات عالية من عامل مضاد للدَّرَقيَّة، ويفضل البروبيل ثيوراسيل 300 - 400 ميلي غرام/4 ساعات، ويدخل أنبوب أنفي معدي أو بالمستقيم. يستعمل اليوديد لتثبيط أي إطلاق هرمونـــي من الغدة (600 ميلي غرام -1 غرام يوديد فموياً في 24 ساعة الأولى) (راجع يوديد البوتاسيوم). تعطى جرعات كبيرة من المركبات القشرية الكظرية مثل الديكساميتازون 2 ميلي غرام كل 6 ساعات لتثبيط إطلاق الهرمون الدريقي من الغدة ولتثبيط تحويل T_4 المحيطي إلى T_3. قد تعالج الاضطرابات النفسية بالكلوبرومازين؛ ويعالج فرط الحرارة بالتبريد والأسبرين ويعالج فشل القلب بالطريق الاعتيادي.

جحوظ فرط الدَّرَقيَّة
Exophthalmos of hyperthyroidism

قد يتعلق السبب بالغلوبولين المناعي الذي يهاجم عضلات العين الخارجية والنسيج خلف المقلة. لا تساعد هنا الأدوية المُضادَّة للدَّرَقيَّة. ولا يكون إفراز TSH مسؤولاً (يكون مرتفعاً في فشل الغدة الدَّرَقيَّة الأولي ويكون الجحوظ هنا نادراً). يجب جعل المريض سوي الدَّرَقيَّة. تتقهقر الحالات الخفيفة والمتوسطة تلقائياً. تفيد الدموع الاصطناعية (Hypromellose) عندما تكون الدموع الطبيعية والغمز blinking غير كافيين لصيانة تزليق القرنية. قد تساعد الجرعات المجموعية العالية، في بعض الحالات الوخيمة، من البريدنيزولون وحده أو بتوليفة مع كابت مناعة آخر (آزوثيوبرين Azothioprine). يمكن تحصيل تقهقر سريع للاعتلال العينـــي باستعمال مقرر من الإشعاع الحجاجي المنخفض الجرعة، وقد يأخذ ذلك مكان المعالجة الكابتة للمناعة. لابدَّ في الحالات الإسعافية من تخفيف الضغط الحجاجي orbital بالجراحة.

معالجة فرط الدَّرَقيَّة دُوَيْنَ السَّريري
Treatment of subclinical hypothyroidism

يستخدم هذا المصطلح أحياناً عند المرضى الذين يكون لديهم عيار T_4 وT_3 في البلازما طبيعياً ولكنْ مستويات TSH تكون غير قابلة للكشف. قد يترقى بعض هؤلاء المرضى إلى فرط الدَّرَقيَّة، مع ازدياد الرجفان الأذينـــي وتخلل العظم عند المسنين. يرجح ذلك أكثر عند المصابين بالدُّراق العقيدي. أما المعالجة فغير ضرورية فيما تبقى ولكن يجب القيام باختبار وظيفة الدَّرَقيَّة كل ستة أشهر.

الأدوية المسببة لقصور الدَّرَقيَّة
Drugs that cause hypothyroidism

إضافة للأدوية المستعملة من أجل تأثيراتها المُضادَّة للدَّرَقيَّة، يمكن أن تسبب المواد التالية قصور الدَّرَقيَّة وهي: الليثيوم (لمعالجة الهوس/ الاكتئاب)، الأميودارون (مضاد لاضطراب النَّظْم القلبـــي)، حمض البارا أمينو ساليسيليك PAS (لمعالجة السل)، الفنيل بوتازون (مضاد الرثية)، اليوديد (سبق ذكره)، أملاح الكوبالت (لمعالجة فقر الدم)، الريزروسينول Resorcinol (لمعالجة قرحات الساق)، تتراجع هذه التأثيرات عموماً وهي قابلة للعكس بعد سحب الدواء.

متنوعات (متفرقات) Miscellaneous

Treatment of thyroidititis معالجة التهاب الدَّرَقيَّة

(التهاب الدَّرَقيَّة المنسوب لهاشيموتو hashimoto، الْتهابُ الدَّرَقيَّة المَنْسوبُ لكُورفان Quervanin). حيث يكون فرط الدَّرَقيَّة من ملامحه، يُعالج بدواء محصر للمستقبلة بيتا الأدرينية. يجب عدم استعمال الأدوية المُضادَّة للدَّرَقيَّة. عندما يحدث قصور الدَّرَقيَّة فإن المعالجة تكون بإعاضة الهرمون الدرقي thyroid hormone replacement.

الكالسيتونين Calcitonin: راجع الفصل 38.

الملخص

- يمكن أن يتسبب مرض المناعة الذاتية في الدَّرَقيَّة بفرط إنتاج هرمون الدَّرَقيَّة أو نقصه.
- يعالج قصور الدَّرَقيَّة بسهولة بإعطاء الليفوثيروكسين 50 – 200 مكروغرام فموياً كل يوم. يحتاج هذا للاستمرار لمدة غير معينة.
- إن معالجة فرط الدَّرَقيَّة الناجم عن داء غريفز Graves إما لمدة 12 شهر مع الكربيمازول أو البروبيل ثيويوراسيل أو بتشخيص مفرد بوساطة اليود المشع I^{131}. ليس لهذه الأدوية أي مكان عند حوالي 5 – 10% من المصابين بتسمم الدَّرَقيَّة الناجم عن ورم غدي سمي أو التهاب الدَّرَقيَّة دون الحاد.
- إن التاريخ الطبيعي لداء غريفز هو تناوب الهدأة والنكس. قد يحدث ترقي قصور الدَّرَقيَّة ولاسيما بعد المعالجة بوساطة I^{131}. يجب متابعة هؤلاء المرضى باستمرار. قد يتطلبوا معالجة بالإعاضة بالهرمون الدرقي.
- يجب معالجة الأشكال الوخيمة من المرض العينـــي الدرقي بالستيرويدات وكابتات المناعة أو جرعة منخفضة من المعالجة الشعاعية. يمكن أن يتطلب الجحوظ جراحة إسعافية مُلحة لتخفيف الضغط.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

Cooper D S 2001 Subclinical hypothyroidism New England Journal of Medicine 345: 260–265

Dayan C M 2001 Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001: 619–624

Franklyn J A et al 1990 Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. British Medical Journal 300: 693–694

Lazarus J H 1997 Hyperthyroidism. Lancet 349: 339–343

Lindsay R S, Toft A D 1997 Hypothyroidism. Lancet 349: 413–417

Mandel S J et al 1990 Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. New England Journal of Medicine 323: 91–96

Mazzaferri E L 1993 Management of a solitary thyroid nodule. New England Journal of Medicine 328: 553–559

Pashke R, Ludgate M 1997 The thyrotropin receptor in thyroid diseases. New England Journal of Medicine 337: 1675–1681

Surks M I, Sievert R 1995 Drug therapy: drugs and thyroid function. New England Journal of Medicine 333: 1688–1694

Toft A D 1994 Thyroxine therapy. New England Journal of Medicine 331: 174–180

Toft A D 2001 Subclinical hyperthyroidism. New England Journal of Medicine 345: 512–516

Weetman A P 2000 Medical Progress: Graves' Disease. New England Journal of Medicine 343: 1236–1248

37

الهُرْمونات الوطائية، النُّخاميَّة والجِنْسِيَّة

Hypothalamic, pituitary and sex hormones

الملخص

- الهُرْمونات الوطائية والنُّخاميَّة (الأمامية والخلفية)
- الهُرْمونات الجِنْسِيَّة ومناهضاتها
  - الأَنْدرُوجينات
  - مضادات الأَنْدرُوجين
  - الستيرويدات الابتنائية
  - الإستروجينات
  - مضادات الإستروجينات.
  - البروجستيرون والبروجستوجينات
  - مضادات البروجستيرون
  - الدانازول
- تنظيم الخصوبة
  - العقم
  - منع الحمل بالأدوية والهُرْمونات
  - تطوير مانعات حمل جديدة
- الاضطرابات الحيضية
- عضل الرحم
  - الإرغوت ومشتقاته
  - الأُوكْسيتُوسين
  - مرخيات الرحم
  - البروستاغلانديناتِ
  - الهُرْمونات، مضاهئات ومناهضات

عندما حُدِّدت البنية الطبيعية للهرمونات، الموضعية أو المجموعية (بما فيها الهُرْمونات المطلقة للهرمون)، أصبح من الممكن تخليق الهُرْمونات نفسها[1] وكذلك أيضاً مُضاهِئاتها analogues ومُناهِضاتها antagonists. تزايدت لذلك إتاحة المواد المختلفة في انتقائيتها ومدة فعلها، وفعاليتها بطرق الإعطاء المختلفة.

يمكن أنْ تستعمل هذه الهُرْمونات، المضاهئات (نَاهِضَات agonists) والمناهضات في:

- تحليل الكمال الوظيفي functional integrity لأجهزة الضبط الصماوية
- الإعاضة الهرمونية في حالات العوز
- تعديل الخلل الوظيفي في الأجهزة الصماوية
- تبديل الوظيفة الطبيعية عندما تكون غير ملائمة، مثل منع الحمل.

يستمر نطاق اختصاص الغُدَدِ الصم بالازدياد بالمقدار والتعقيد وسوف يُعرض هنا فقط المخطط التمهيدي الملائم.

الهُرْمونات الوطائيّة والنُّخاميَّة

Hypothalamic and pituitary hormones

الوِطاء Hypothalamus: الهُرْمونات المطلقة للهرمون، الهُرْمونات المثبطة لإطلاق الهرمون، الغونادوريلين.

النُّخاميَّة الأماميِة Anterior pituitary: هرمون النمو،

[1] يمكن تخليق الهرمونات مباشرة في المختبر الكيميائي أو بغرز الجينات (المورثات) الغديية داخل المكروبات مثل الإشريكية القولونية بحسب تكنولوجيا الدنا DNA المأشوب.

الهُرْمونات المُوَجِّهَةُ للغدد التَّناسُلِيَّة، المُوَجِّهَةُ القِشْرِيَّة، المُوَجِّهَةُ الدَّرَقِيَّة.

النُّخاميَّة الخلفية Posterior pituitary: الفازوبرسين، الأُوكْسيتُوسين.

الوِطاء والنُّخَامِيَّةُ الأَمامِيَّة

Hypothalamus and anterior pituitary

تُعد بعض العوامل ذات توافر تجاري مُقَيَّد restricted. إن العمر النصفي للهرمونات العديدة الببتيد والبروتينية السكرية المدرجة أدناه يتراوح بين 5 – 30 دقيقة؛ تُهضم إذا ما ابتلعت.

الهُرْمونُ المُطْلِقُ لمُوَجِّهَة القِشْرَة، الكورتيكوليبرين Corticotrophin releasing hormone (CRH), corticoliberin هو عديد ببتيد وطائي له استعمال تشخيصي. يزيد من إفراز ACTH في داء كوشينغ الثانوي بسبب ورم غدي نُخامي مفرز لهرمون ACTH. ليس لهذا الهرمون استعمالات علاجية.

المُوَجِّهَةُ القِشْرِيَّة، الهُرْمُونُ المُوَجِّهُ لقِشْرِ الكُظْر Corticotrophin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (راجع الفصل 34).

الهرمون المطلق للمُوَجِّهَةُ الدَّرَقِيَّة، بروتيريلين Thyrotrophin releasing hormone (TRH) protirelin هو ثلاثي الببتيد يتكون في الوطاء ويتحكم بتركيز T_4 وT_3 البلازمي الحر. جرى تخليقه واستعماله في التشخيص لاختبار قدرة النُّخاميَّة على إطلاق الهرمون المنبه الدَّرَقي (TSH)، أي لتقرير ما إذا كان قصور الدَّرَقِيَّة ناجماً عن فشل الغدة الدَّرَقِيَّة الأولي أو الثانوي لمرض بالغدة النُّخاميَّة أو بسبب آفة في الوِطاء. يمتلك TRH فاعلية كعامل مطلق للبرولاكتين أيضاً.

الهرمون المنبه للدَّرَق (TSH) المُوَجِّهَةُ الدَّرَقِيَّة Thyroid stimulating hormone (TSH) thyrotrophin، هو بروتين سكري يتشكل في النُّخاميَّة الأمامية، يضبط تخليق الهرمون الدَّرَقي وإطلاقه من الغدة، ويضبط أيضاً قبط اليوديد. تقوم الهُرْمونات الدَّرَقِيَّة بفعل الارتجاع السلبي على كل من TRH المفرز من الوِطاء وعلى TSH المفرز من النُّخاميَّة.

تسبب الأدوية المضادة للدَّرَق من خلال إنقاصها إنتاج الهرمون الدَّرَقي، ازدياد تشكل TSH الذي يعَدُ السبب في ضخامة الدَّرَق الذي يحدث أحياناً خلال المعالجة بدواء مضاد للدَّرَقية. ينظم كلٌ من الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH) والسوماتوستاتين إفراز هرمون النمو.

السيرموريلين Sermorelin هو مضاهئ للهرمون المطلق لهرمون النمو الوطائي (سوماتوريلين Somatorelin)؛ يستعمل في الاختبار التشخيصي لإفراز هرمون النمو من النُّخاميَّة.

سوماتوستاتين، الهرمون المثبط لإطلاق هرمون النمو Somatostatin, growth hormone release inhibiting hormone يوجد أيضاً في أجزاء أخرى من الدماغ بالإضافة للوطاء، وفي بعض الأنسجة المحيطية مثل البنكرياس، المعدة. بالإضافة إلى فعله الذي يدل عليه اسمه فهو يثبط إفراز المُوَجِّهَة الدَّرَقِيَّة، الأنسولين، الغاسترين والسيروتونين.

أوكتريوتيد Octreotide هو مضاهئ تخليقي للسوماتوستاتين يمتلك فعلاً أطول (العمر النصفي 1.5 ساعة). **لانكريوتيد Lancreotide** أطول فعلاً، ويعطى فقط مرتين شهرياً. تتضمّن استعمالاته معالجة العرطلة (ضخامة النهايات)، الأورام السرطاوية (المفرزة للسيروتونين) وأورام أخرى نادرة في السبيل الهضمي. يستعمل الأوكتريوتيد دون ترخيص لإنهاء نزوف الدوالي (راجع الفصل 33). يستعمل السوماتوستاتين الموسوم شعاعياً radiolabelled لتحديد النقائل من الأورام العصبية الصماوية التـي غالباً ما تحمل مُسْتَقْبِلاَت للسوماتوستاتين.

المُوَجِّهَةُ الجسدية، هرمون النمو (جينوتروبين، هيوماتروب) **Somatotropin, growth hormone** (Genotropin Humatrope): هو شكل مخلق بيولوجياً (191 حمضاً أمينياً) من هرمون النمو المحضر بطريقة الدنا DNA المأشوب تكنولوجياً، مثل سوماتريم Somatrem. كان هرمون النمو الطبيعي يستحصل من جثث الموتى، لم يعد ذلك مستعملاً بسبب اختطار انتقال داءُ كروتزفلد-ياكوب (الاعْتِلاَلُ الدِّماغيُّ الفَيْرُوسِيُّ الإِسْفَنْجِيّ Creutzfeldt-Jakob disease)، هو

عدوى مميتة بالبريون Prion (جزيئات بروتينية تسبب العَدْوَى). يطال هرمون النمو بفعله العديد من الأعضاء وينتج الببتيدات (سوماتوميدين Somatomedin) التـي تسبب ازدياد نمو العضلات، العظم والأنسجة الأخرى، مثل تخليق البروتين، وزيادة حجم الخلايا وعددها.

يستعمل عند الأطفال المصابين بعوز هرمون النمو، عندما تكون المشاشات العظمية ما تزال مفتوحة، للوقاية من القَزامَة dwarfism ويوفر نمواً طبيعياً. ثمة تضارب في استعماله لاجتناب قصر القامة لأسباب اجتماعية، ويصعب بالتأكيد تبرير إنفاق ~15,000 جنيه إسترلينـي (~20,000 دولار) سنوياً على استعماله. يجب أن تكون المعالجة بهرمون النمو محدودة بالعيادة الاختصاصية.

يصعب استعمال هرمون النمو عند البالغين المصابين بعوزه. تحسن المعالجة إنجاز التمارين وتزيد من كتلة الجسم الغث Lean body mass. قد يحسِّن إجمالياً جَوْدَة الحياة quality of life. يجب أن تتغلب الميزات الممكن إدراكها على تكلفة عدة آلاف من الجنيهات في العام. ثمّة حاجة لإجراء دراسات سريرية كبيرة، ومطولة وتفصيلية قبل استعمال هرمون النمو لتحسين جَوْدَة الحياة عند الأشخاص المسنين الأصحاء. ظهرت أيضاً احتمالات سوء استعمال الدواء، عندما يستخدم لتكوين أشخاص رياضيين "متفوقين". يمتلك هرمون النمو أيضاً قدرة في تعجيل التئام الجروح ولكنه لم يرخص بعد لهذا الاستطباب عند الأطفال المصابين بحروق جلدية كبيرة[2].

في *العرطلة* (ضخامة النهايات acromegally)، يسبب فرط هرمون *النمو* السكري، فرط ضغط الدم والتهاب المفصل. تزيد الحالتان السابقتان من معدل الوفيات القلبية الوعائية بمعدل الضعفين. إن الجراحة هي المعالجة المفضلة. ينقص إفراز هرمون النمو بإعطاء الأوكتريوتيد ومضاهئات السوماتوستاتين الأخرى وبدرجة أقل البروموكريبتين.

الغونادوريلين: الهرمون المطلق لمُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة Gonadorelin: gonadotrophin releasing hormone (GnRH) يُطلِق الغونادوريلين الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH). ويختصر LH-FSH-RH كاملاً ولكنه يمثل LH-RH، أو GnRH. يستعمل في تقييم وظيفة الغدة النُّخاميَّة. يُحرض إعطاؤه النَّبْضي المُتَقَطِّع intermittent pulsatile على إفراز مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة (LH وFSH) ويستعمل في معالجة العقم. ولكن يحرض استعماله المستمر على تَسَرُّعُ المُقاوَمَة tachyphylaxis الناجمة عن التنظيم النازل down regation للمُسْتَقْبِلاَت؛ فينقص مثلاً من إطلاق مُوَجِّهَة الغُدَد التَّناسُلِيَّة والإفرازات الغُدية التَّناسُلِيَّة. تستعمل المُضاهِئات المديدة المفعول مثل البوزيريلين buserelin، الغوسيريلن goserelin، النافاريلين nafarelin، deslorelin وليوبروريلين Leuprorelin لكبت إفراز الأَنْدرُوجين في حال سرطانة البروستاتة. تتضمن الاستعمالات الأخرى انتباذ بطانة الرحم edometriosis، البلوغ المبكر ومنع الحمل. تعطى جميع هذه الأدوية عن طريق الحقن العضلي أو داخل الأنف. يجب أن تستعمل من قبل اختصاصيي علم الغُدَدِ الصم، اختصاصيي الأورام أو أطباء الأمراض النسائية.

الهرمون المنبه للجريب Follicle stimulating (FSH) hormone ينبه تطور البيوض والنطاف. يحضَّر من أبْوال النساء ما بعد الإياس؛ أما الميتوتروبين menotrophin (بيرغونال Pergonal) فيحتوي أيضاً كمية قليلة من الهرمون الملوتن (LH)، وإن اليوروفوليتروفين (urofollitrophin) (Metrodin) هو فقط FSH. يستعمل عند الإناث والذكور المصابين بالعقم الناجم عن قصور النُّخاميَّة.

مُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة المشيمائية (مُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة المشيمائية البشرية Chorionic gonadotrophin (human chorionic gonadotrophin: HCG): تفرز من المشيمة وتستحصل من أبْوال النساء الحوامل. ينحصر فعلها المسيطر على الهرمون الملوتن LH (الهرمون المنبه للخلايا الخلالية) الذي يُحرض على إنتاج البروجستيرون من الجسم الأصفر، ويُحرض عند الذكور على إنتاج التستوستيرون. تُستعمل في قصور النُّخاميَّة اللاإباضي وفي حالات العقم الأخرى عند

[2] Gilipin D A et al 1994 Annals of Surgery 220: 19.

الجنسين (لا ينحصر الهرمون الملوتن على النساء فقط على الرغم من اسمه). تُستعمل أيضاً في اختفاء الخصية عند الأولاد قبل البلوغ (6 سنوات من العمر؛ إذا فشل إنــزال الخصية فهنالك زمن لإجراء الجراحة قبل البلوغ لتعظيم فرصة الحصول على خصية كاملة الوظيفة). قد تورِّث أيضاً البلوغ عند الذكور في حال تأخره.

البرولاكتين Prolactin يفرز من الخلايا المُوَجِّهَة اللبنية Lactotroph cells من الغدة النُّخاميَّة الأمامية. يضبط من قبل العامل المثبط للبرولاكتين الوطائي التوتري (PIF)، يمكن أن يعاكس الدوبامين العامل المطلق للبرولاكتين (PRF) عند الرجال والنساء على حدٍّ سواء، وعلى الرغم من اسمه فهو يؤثر في العديد من الوظائف البيولوجية (التـــي يبلغ عددها 80)، ليست جميعها ذات أهمية فيزيولوجية. يضبط إفراز البرولاكتين بوساطة السبيل الدوبامينـــي المثبط. قد ينجم فرط برولاكتين الدم عن الأدوية (ذات الأفعال المضادة للدوبامين مثل الميتوكلوبراميد metaclopramide)، قصور الدَرَقيَّة أو الغدومات أي الأورام الغدية المفرزة للبرولاكتين. أما المعالجة الطبية فهي إعطاء البروموكريبتين Bromocriptine 2.5 – 20 ميلي غرام يومياً (بجرعات مقسمة)، كابرغولين Cabergoline 500 مكروغرام إلى 2 غرام أسبوعياً أو غريناغوليد quinagolide 25 – 150 مكروغرام وقت النوم.

قُصورُ النُّخَاميَّة HYPOPITUITARISM

يوجد في قُصور النُّخاميَّة عوز جزئي أو تام في الإفراز الهرمونـــي من الفص الأمامي للنخامية. قد تنقص هرمونات النخامة الخلفية في العديد من الحالات (راجع أدناه)، مثل الأورام التـــي تخرب الغدة النُّخاميَّة. قد يعانـــي المصابون بقصور النُّخاميَّة من الغيبوبة لذا توجّه المعالجة في هذه الحالة نحو قصور الكظر الحاد الوخيم. تُعد المعالجة الصائنة (المستديمة) مطلوبة باستعمال الهيدروكورتيزون، الثيروكسين، الأوستراديول، البروجستيرون (عند النساء) والتستوستيرون (عند الرجال). راجع أعلاه من أجل هرمون النمو.

العُقْم Infertility: راجع أدناه.

هرمونات النُّخَاميَّةُ الخَلْفيَّة ومُضاهئاتها
Posterior pituitary hormones and analogues

الفازوبرسين: الهُرْمُونُ المُضادُّ لإدْرارِ البَوْلِ
Vasopressin: antidiuretic hormone (ADH)

الفازوبرسين هو بِبْتيدٌ تُساعِيٌّ nonapeptide (عمره النصفي 20 دقيقة) يمتلك زوجاً منفصلاً من المُستَقْبِلات المستهدفة المقترنة مع البروتين – G ذات مسؤولية عن دورين إثنين. تقترن مُستَقْبِلَة V_1 في الخلايا العضلية الملساء الوعائية مع دخول أيون الكالسيوم Calcium ion entry. لا تتنبه هذه المُستَقْبِلَة عادة بالتراكيز الفيزيولوجية للهرمون. تقترن مُستَقْبِلَة V_2 مع محلقة الأدينيليل Adenylyl cyclase، وتنظم فتح الأقنية المائية aquaporin في خلايا الأنبوب الجامع الكلوي.

يتنبه إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول بأي ازدياد لضغط الدم التناضحي Osmotic pressure الذي يزود الوطاء ويتنبه كذلك ببعض الأدوية ولا سيما *النيكوتين nicotin*. يتثبط إفرازه بانخفاض ضغط الدم التناضحي والكحول.

يسبب الفازوبرسين بالجرعات غير الفيزيولوجية الكبيرة (معالجة دوائية) تقلصاً في جميع العضلات الملساء، يرفع بذلك ضغط الدم ويسبب *مغصاً معوياً*. يقدم التأثير المنبه للعضلات الملساء مثالاً عن تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تواتر تكرر الجرعات يسبب أثراً مترقياً أقل). لا يعد الفازوبرسين فقط غير كفو عندما يستعمل لرفع ضغط الدم، بل يشكل خطراً، بإحداثه تضيقاً في الشرايين التاجية Coronary arteries والموت المفاجئ بعد استعماله.

تستعمل من أجل *البوالة التفهة النُّخاميَّة* المعالجة بالإعاضة بالديزموبرسين وهو المضاهئ ذي الفعل الأطول.

ديزموبرسين Desmopressin

يمتلك الديزموبرسين (ديس– أمينو – D – أرجينين فازوبرسين) (DDAVP) ميزتين أساسيتين هما: تأثير مضيق للأوعية مُخفض لدرجة كبيرة، ومدة الفعل بالتستيل الأنفي nasal instillation، البخاخ أو بالحقن داخل الجلد، هي 20 – 8 ساعة (العمر النصفي 75 دقيقة)، ولذا يستعمل مرة أو

مرتين في اليوم، على نحو ملائم عند المصابين بالبُوال الناكس المتواتر خلال ساعات الاستيقاظ ويتوقع أن يمضي المريض أيضاً نومه في السّرير ليلاً على نحو مستمر. تساوي الجرعة اليومية عند البالغين 10 – 20 مكروغرام وتعطى داخل الأنف. تعادل الجرعة عند الأطفال حوالي نصف جرعة البالغين. التوافر البيولوجي للديزموبرسين DDAVP المعطى داخل الأنف هو 10%. والببتيد الوحيد أيضاً المتاح كمستحضر فموي حالياً، ولكن توافره البيولوجي Bioavailability حوالي 1%. توصف أقراص DDAVP على نحو أولي بمقدار 600 – 300 مكروغرام يومياً مقسمة على جرعات ثلاث. إن نقص صوديوم الدم هو المضاعفة الرئيسية للديزموبرسين التـــي يمكن الوقاية منها بالسماح للمريض أن يطور بعض البوال لفترة قصيرة كل أسبوع. قد تنقص متطلبات DDAVP أثناء وجود عِلّة داغلة Intercurrent illness.

لا تستجيب البوالة التَفهَة الكلوية المنشأ، كما هو متوقع، للهرمون المضاد لإدرار البول.

يستعمل الفازوبرسين في نزف *دوالي المريء* الناجمة عن تشمع الكبد، للاستفادة من تأثيره المضيق للأوعية (Terlipressin، طليعة دوائية للفازوبرسين) راجع الفصل 33.

يمكن أن يُعزز الديزموبرسين في *الهيموفيليا* (الناعور) التركيز الدموي للعامل VIII. يستعمل الفيليبريسين Felypressin كمضيق للأوعية مع مبنج موضعي.

البُوالَةُ التَفهَة: عوَز الفازوبرسين

DIABETES INSIPIDUS: VASOPRESSIN DEFICIENCY

قد تنجم البُوالَةُ التَفهَة DI إما عن أسباب نخامية أو كلوية. قد تتضرر النُخاميَّة بالرضح، الأورام، النـــزف أو الاحتشاء. ثمة أسباب كثيرة للبُوالة التَفهَة الكلوية المنشأ تتضمن الأدوية (الليثيوم Lithium، وديميكلوسيكلين Demeclocyline) وأدواء عديدة تؤثر في لب الكلية. لقد سمحت متوالية الدنا (DNA sequencing) المُحَدَّقة Preceptor والأقنية المائية aquaporins باستعراف الطفرات identification mutations التـــي تسبب البوالة التفهَة الخلقية.

المعالجة بإعاضة الديزموبرسين Desmopressin replacement therapy تُعد الخيار الأول. *تمتلك المدرات الثيازيدية* (والكلورتاليدون) أيضاً تأثيراً تناقضياً مضاداً لإدرار البول في البوالة التَفهَة. لا ينجم ذلك عن نفاد الصوديوم ويوحي بحقيقة وجود تأثير غير مدر للبول nondiuretic للثيازيد الديازوكسيد. قد تكون التبدلات في النبيب الدانـــي مسؤولة عن زيادة عود الامتصاص وعن نقص وصول الصوديوم والماء إلى النبيب القاصي، لكن تبقى الآلية غير واضحة تماماً. قد تستفيد بعض الحالات الكلوية المنشأ، التـــي لا تستجيب إلى الهرمون المضاد لإدرار البول، من أحد مركبات الثيازيد thiazide.

كلوربروباميد Chlorpropamide يمتلك الكلوربروباميد (وليس مركبات السلفونيل يوريا الأخرى) *والكَرْبامازيبين* فعالية جزئية في البوالة التَفهَة DI النُخاميَّة، أي يبقى بعض إنتاج الهرمون طبيعي، لأنهما يعملان على الكلية بتقوية فعالية الفازوبرسين في النبيب الكلوي. قد يحدث نقص سكر الدم باستعمال الكلوربروباميد.

يتضح أن جميع هذه الأدوية قد تسبب صعوبات ناجمة عن الأفعال غير المرغوبة الأخرى لها، وليس هناك أي دواء منها يعدُّ خياراً أولياً في هذا المرض.

متلازمة إفراز الهُرْمُونُ المُضادُّ لإدْرَارِ البَوْل غَيرُ المُلاَئِم

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION (SIADH)

يستطيع العديد من الأورام، مثل سرطانة الخلايا الشوفانية الرئوية، اصطناع الفازوبرسين، وهي لا تخضع بالطبع إلى آليات الاستتباب homeostatic الطبيعي. تحدث متلازمة إفراز الهُرْمُونُ المُضادُّ لإدْرَارِ البَوْل غَيرُ المُلاَئِم SIADH أيضاً في بعض اضطرابات الجهاز العصبـــي المركزي والتنفسي (عدوى infection). يتبع تخفيف نقص صوديوم الدم Dilutional hyponatraemia مثلاً بانخفاض صوديوم البلازما مع أوسمولالية Osmolality بلازمية منخفضة وأسمولالية بولية عالية. عندما

يصل صوديوم البلازما إلى 120 ميلي مول/لتر يجب أن تكون المعالجة بتقييد restriction السوائل (أقل من 500 ميلي لتر/ يوم). توجه المعالجة بصفة أساسية نحو الاضطراب المستبطن المرافق. قد تكون المعالجة الكيميائية للورم المسبب أو معالجة العدوى المعالجة أكثر فعالية. يُعد الديميكلوسيكلين Demeclo-cycline، الذي يثبط فعل الفازوبرسين الكلوي، مفيداً في تسريب الملح المساوي التوتر أو المفرط التوتر ويجب أن يدخَّر للطوارئ المُلحة، المتشاركة مع الذُهول، مع توخي الحذر الشديد. يجب اجتناب التصحيح السريع لنقص صوديوم الدم بسبب اختطار تَحَلُّلُ المَيَالين الجِسْرِي Pontine myelinolysis؛ يجب أن لا يزيد معدل التصحيح عن 12 ميلي مول/ليتر في 24 ساعة.

الأُوكْسِيتُوسين Oxytocin: راجع أدناه.

الهُرْمونات الجِنْسِيَّة (الغديّة التَّناسُلِيَّة) ومُناهِضاتها: الهُرْمونات الستيرويدية

Sex (gonadal) hormones and antagonists: steroid hormones

مُسْتَقْبِلاَت الهُرْمون الستيرويدي Steroid hormone receptors (الستيرويدات الغدية التَّناسُلِيَّة والقِشْرِيَّة الكظرية) هي بروتينات معقدة داخل الخلية المستهدفة Target cell. تعمل الستيرويدات على النفوذية والارتباط والإزفاء Translocates داخل نواة الخلية، التـــي تشكل المقر الرتيسي للفعل إذ تُخلق Synthesis الرنا/بروتين (RNA/protein). إنّ المركبات التـــي تشغل المُسْتَقْبِلَة دون أن تسبب الإزفاء داخل النواة أو عياض replenishment المُسْتَقْبِلاَت تفعل كمناهضات، ومثال ذلك: السبيرونولاكتون spironolacton تجاه الألدوستيرون، والسيبروتيرون cyproterone تجاه الأنْدرُوجينات، والكلوميفين clomiphene تجاه الإستروجينات.

الانتقائية Selectivity. يُعد العديد من المضاهئات التخليقية التـــي صنفت، مثل الأنْدرُوجين، الستيرويد الابتنائي، البروجستوجين، غير انتقائية وترتبط بأنماط عديدة من المُسْتَقْبِلَة كناهضة agonist، كناهضة جزئية partial agonist أو كمُناهضة antagonist. إن محصلة هذه التأثيرات معقدة وسوف تشاهد في الوصف الآتـــي.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تمتص الهُرْمونات الجِنْسِيَّة الستيرويدية من خلال الجلد (يحتاج عمال المصانع ملابس مُحصنة Protective clothing) والأمعاء بدرجة جيدة. يخضع أغلبها إلى تعطيل شامل بالاستقلاب الكبدي (ما يعطى منها فموياً يكون غير فعال أو يتطلب جرعات كبيرة جداً بحيث تسمح لكمية كبيرة أن تعبر الكبد وتصل إلى الدوران المجموعي Systemic circulation). تخضع الهُرْمونات الجِنْسِيَّة لإعادة الدوران المعوي الكبدي، لاسيّما الإستروجين، وربما ينقطع ذلك بالإسهال الوخيم ليسبب فقدان النجاعة loss of efficacy. ثمّة بعض المضاهئات غير الستيرويدية التـــي تستقلب ببطء أكبر. تستخدم مستحضرات (المدخرات depot) ذات الإطلاق المستمر sustained – release. تُحمل الهُرْمونات في الدم مرتبطة ارتباطاً شاملاً مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. يتعلق العمر النصفي البلازمي عموماً مع مدة الفعل الخلوي، الذي يُضمَّن في جداول تقدير الجرعات المحبَّذة recommended dosage schedules.

الأنْدرُوجينات Androgens

التستوستيرون هو أنْدرُوجين طبيعي يفرز من الخلايا الخلالية interstatitial cells في الخصية، وهو ضروري للإنطاف spermatogenesis الطبيعي، من أجل تطور المميزات الجِنْسِيَّة الثانوية الذكرية، ومن أجل نمو الجهاز الجنسي عند البلوغ. يتحول بتفاعل الهيدروكسيل hydroxylation إلى ثنائي هيدروتستوستيرون dihydrotestosterone.

يزداد ابتناء البروتين بالأنْدرُوجينات، فمثلاً يزيد الأنْدرُوجين نسبة البروتين المتوضع في النسيج، لاسيما العضلات (زيادة القوة المشتركة مع التدريب). يتعزز نمو العظم ولكن يتسرع معدل غلق المشاش epiphyses، أيضاً مسبباً القامة القصيرة short stature في حالات البلوغ المبكر أو الجرعة

المفرطة من الأندرُوجين في سياق معالجة الأطفال المصابين بقصور الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة.

دواعي استعمال (استطبابات) المعالجة بالأندرُوجين
INDICATIONS FOR ANDROGENS THERAPY

يَعدُّ القصور الخصوي الاستطباب الرئيسي الذي يُمكن أن يكون أولياً أو ثانوياً (ناجم عن نقص مُوَجِّهَات الغُدَد التَّناسُلِيَّة النُّخاميَّة Pituitary gonadotrophins). إنَّ إعاضة الأندرُوجين ضرورية غالباً في كلا الحالتين.

من المؤسف، أنه لا يمكن معالجة العقم بالأندرُوجين، على الرغم من أن نقص الشبق وفقدان الميزات الجِنْسِيَّة الثانوية يمكن أن يتحسنا كثيراً. يساعد الدواء أيضاً في العنانة impo-tence إذا كانت بسبب قصور غدي تناسلي، لكنه لا يفيد عندما يكون السبب نفسياً (الذي غالباً ما يشكل سبب الحالة).

لا تزال الأندرُوجينات المانعة *للحمل الذكرية* تخضع للتجربة، وهي تثبط إنتاج مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة النُّخاميَّة وتمتلك فعلاً خصوياً مباشراً.

إذا أعطي الأندرُوجين لولد boy مصاب بتأخر البلوغ، فسوف تحدث زيادة النمو والتطور الجنسي. مثل هذه المعالجة ليست مستطبة عادة حتـــى سن 16 عاماً إذ قد يكون السبب هو تأخر طبيعي في إفراز الغدة النُّخامِيَّة وقد يحدث التطور الطبيعي بعد ذلك.

ربما *يضعف تدرك* Degradation الإستروجينات في الكبد عند المصابين بتشمع الكبد، مما يؤدي إلى زيادة التراكيز الدموي للإستروجين مع الاستئناث Feminisation؛ قد تساعد الأندرُوجينات هؤلاء المرضى. ربما توقف الحكة الناجمة عن *الانسداد الصفراوي*. قد تساعد الأندرُوجينات أيضاً في بعض حالات *فقر الدم* الناجم عن قصور نقي العظم. إنَّ الإستروجينات قليلة الاستعمال الآن في *سرطان الثدي النقيلي* بسبب تأثيرات الترجيل virilising.

المستحضرات واختيار الأندرُوجينات
PREPARATIONS AND CHOICE OF ANDROGENS

- *التستوستيرون Testosterone* المعطى فموياً يخضع لاستقلاب كبدي شامل بالمرور الأول First – pass metabolism ولذا تكون الغرسة impland أكثر نجاحاً، لكن استبدل بعد ذلك بإسترات التستوستيرون، مثل اينثنات enanthate. التـــي يمكن إعطاؤها فموياً أو على شكل حُقْنَةٌ مَدْخَرِيَّة depot injection، لا تسبب هذه الإسترات إصابة كبدية. تُعد اللطخات الجلدية skin patches موفرة.
- *الميستيرولون Mesterolone* مُجهز للمعالجة الفموية؛ يستطيع بنيته الجزيئية أن يثبط على نحو قليل إفراز مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة النُّخاميَّة بالارتجاع الوطائي ولا يسبب إصابة كبدية (راجع أدناه).
- راجع الستيرويدات الابتنائية، الدانازول Danazol.

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تتضمّن التأثيرات الضائرة الرئيسية تلك المتوقعة من الهرمون الجنسي الذكري (تثبيط الإنتاج الوطائي النخامي لمُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة gonadotrophin)؛ قد يؤدي ازدياد الشبق Libido إلى نشاط جنسي غير مرغوب، لاسيما عند المرضى غير المستقرين عقلياً، ومن الواضح أن الاسترجال virilisation غير مرغوب عند معظم النساء. تمتلك الأندرُوجينات صفة الملح الضعيف ونشاطاً مُسْتبقياً للماء، ليس له أهمية من الناحية السريرية غالباً. يمكن أن تحدث إصابة كبدية قابلة للعكس (ركودة صفراوية)، لاسيّما بمشتقات 17 ألفا ألكيل (ايثيل استرينول، ستانوزول، دانازول، أوكسي ميثولون)؛ يجب اجتناب هذه العوامل في الداء الكبدي.

تُعد تأثيرات الأندرُوجينات على *شحميات الدم* مُعقدة ومُتغايرة، وربما يكون هذا التوازن من المساوئ.

أما إعطاء الأندرُوجين للمصابين بداء خبيث في العظم قد يتبعه فرط كالسيوم الدم. تستعمل الأندرُوجينات الأقل إحداثاً للاسترجال لتعزيز الابتناء وسوف تناقش فيما بعد.

مُضادات الأنْدرُوجين (مُناهِضات الأنْدرُوجين)
Antiandrogens (androgen antagonists)

يمكن أن تعدّ الإستروجينات والبروجستيروجينات ببساطة

كمناهضات فيزيولوجية Physiological antagonists للأندرُوجينات. لقد صُنعت مركبات تُنافس انتقائياً مُستَقبِلاَت الأندرُوجين.

سيبروتيرون Cyproterone

السيبروتيرون هو مشتق بروجستيروني؛ ينتج عن موالفة تشابهات واختلافات بنيته ما يلي:

- منافسة التستوستيرون على مُستَقبِلاته في الأعضاء المحيطية المستهدفة (لكن لا يُسبب الاستئناث feminisation كما في الإستروجينات)؛ يُنقص من الإنطاف spermatogenesis إلى مستوى فقد النطاف azoospermia (هذا التأثير قابل للعكس بعد 4 أشهر من إيقاف تناول الدواء)؛ يحدث شذوذ في النطاف خلال المعالجة.
- منافسة التستوستيرون في الجهاز العصبي المركزي، التي تنقص من الدافع والأفكار الجِنسِيَّة، وتُسبب العنانة impotence.
- يمتلك بعض الفعّالية البروجستوجينية الناهضة للمُستَقبِلاَت الوطائية، ينبط بذلك إفراز مُوَجِّهَة الغدة التَّناسُلِيَّة، التي تثبط أيضاً إنتاج الأندرُوجين الخصوي.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيبروتيرون لإنقاص فرط الرغبة الجِنْسِيَّة عند الذكور وفي سرطان البروستاتة والزبب (كثرة الشعر hirsutism) الوخيم الأنثوي. يستخدم للغاية الأخيرة (الزبب) تركيبة مؤلفة من السيبروتيرون مع الإيثينيل استراديول ethinylestradiol (Dianette) بالإضافة إلى استخدامه في العُد الوخيم severe acne عند النساء[3]؛ يؤثر هذا المستحضر كمانع حمل فموي ولكنه غير مرخص في المملكة المتحدة UK، ويجب ألا يستخدم على نحو رئيسي لهذه الغاية. ببساطة، يطرح الاستعمال المديد لهذا الدواء مسائل طبية وأخلاقية medical and ethical problems، لذا ينصح أثناء تدبير فرط الرغبة الجِنسِيَّة الحصول على موافقة مكتوبة مستنيرة وبوجود شهود Witnessed written consent.

يسبب السيبروتيرون ورماً كبدياً عند الجرذان.

يُعد غير مناسب كمانع حمل ذكري (راجع الأفعال السابقة).

الفلوتاميد والبيكالوتاميد Flutamide and bicalutamide هي مضادات أندرُوجينية لا ستيرويدية متاحة للاستعمال مع الغونادورلين gonadorelins (مثل غوزرلين goserelin) في معالجة سرطانة البروستاتة Prostatic carcinoma. الفيناستيريد Finasteride (الفصل 26)، الذي يثبط تحول التستوستيرون إلى الديهيدروتستيرون، يمتلك نشاطاً موضعياً مضاداً للأندرُوجين في الأنسجة التي يكون فيها الديهيدروتستيرون هو الأندرُوجين الرئيسي: مما جعله دواءً مفيداً في معالجة *ضخامة البروستاتة السليمة benign prostatic hypertrophy*.

السبيرونولاكتون Spironolactone (الفصل 26) يمتلك أيضاً نشاطاً مضاداً أندرُوجينياً وربما يساعد في الزبب hirsutism عند النساء. قد يتناقص إفراز الأندرُوجين بالاستعمال المستمر للغونادورلين gonadorelin الذي يضاهئ LH-RH.

الكيتوكونازول Ketoconazole (مضاد فطريات) يتدخل في تخليق الأندرُوجين والستيرويد القشري وربما يستعمل في سرطانة البروستاتة.

الستيرويدات الابتنائية Anabolic steroids

(راجع أيضاً أعلاه).

تعَد الأندرُوجينات عوامل ابتنائية بروتينية فعّالة، لكن استعمالها لهذه الغاية محدود بمقدار الاسترجال virilisation الذي يمكن أن تتحمله النساء. توجهت المحاولات لفصل الفعل الابتنائي عن فعل الأندرُوجين وقد لاقت نجاحاً جزئياً وتمتلك

[3] يمكن محاولة إيضاح المشكلات الفردية تماماً. وُصِف لامرأة عمرها 26 عاماً لديها زبب وخيم في الوجه (كثرة شعر) السيبروتيرون Cyproterone من اليوم الخامس إلى الخامس عشر من دورة الحيض. ذكرت بعد أربعة أشهر لطبيبها بأن صديقها الذكر روت ويلر Rottweiler لم يتركها وحدها وحاول تكراراً أن يمارس معها mount خلال هذه الأيام العشرة من كل شهر، تمكنت المريضة بذلك على المحافظة على Rottweiler وفقدان شعرها بامتلاكها صفات الكلب المخصي dog castrated (Cotterill J A 1992 Lancet 340: 986).

جميع *الستيرويدات الابتنائية تأثيرات أندرُوجينية*. استعملت في معالجة تخلخل العظم osteoporosis عند النساء ولكن لم تعد مُحبذة لهذه الغاية.

قد تُفرج حكة itching *الانسداد الصفراوي* المزمن باستعمال ستانوزولول stanozolol 5 – 15 ملغ في اليوم. لكن يبقى هناك اختطار من زيادة درجة اليرقان (راجع الفصل 33).

تفيد الستيرويدات الابتنائية عند بعض المصابين بفقر *الدم اللاتنسجي aplastic anemia*.

ويمكن الوقاية من *الوذمة الوعائية الوراثية hereditary angiodema* (نقص تثبيط متممة C1 إستراز C1 esterase) بالأندرُوجينات (اسْتعمَل الستانوزولول والدانازول).

يمكن استعمال الستيرويدات الابتنائية في الوقاية من فقدان الكالسيوم والنتروجين في البول الذي يحدث عند المرضى الطريحي الفراش لفترة مديدة واستعملت كذلك في معالجة الكسور الوخيمة Severe fractures. استعملت الستيرويدات الابتنائية في حالات الهزال العام general wasting على الرغم من أن دعم التغذية يكون مبرراً في الحالات المضعفة القصوى من المرض، مثل التهاب القولون التقرحي الوخيم ulceration colitis، وبعد الجراحة الكبرى. في المراحل الأخيرة later stages من الداء الخبيث malignant disease، قد تجعل المريض يشعر ويبدو أقل حزناً، إن استعمالها العام كمقويات Tonics يعدُّ مخزياً scandalous كما في الرياضة (راجع الملحق)[4].

لا تفيد الستيرويدات الابتنائية في معاكسة التأثيرات التقويضية غير المرغوبة للهرمونات القِشْريَّة الكظرية.

لا تخلو هذه العوامل من خصائص الترجيل بجرعاتها العالية؛ قد يكون العُد (حب الشباب acne) والجلد الدهني من المظاهر المبكرة للترجيل، (راجع أيضاً التأثيرات الضائرة للأندرُوجينات والأدوية والرياضة).

تمتلك الإستروجينات تأثيراً ابتنائياً معتدلاً فقط.

الإعطاء Administration يجب أن يكون الإعطاء متقطعاً عموماً في مساق علاجي 3 – 12 أسبوعاً مع فواصل شبيهة، لإنقاص حدوث التأثيرات غير المرغوبة ولاسيما الإصابة الكبدية.

يعَدُ الاختيار قليلاً بين الأدوية الرئيسية المتاحة، الناندرولون nandrolone (ديورابولين Duraboline) (يعطى عضلياً مرة واحدة أسبوعياً) والستانوزولول stanozolol (سترومبا stromba) (فموياً)، ما عدا ذلك فإن المستحضر الأخير يمنع استعماله في الداء الكبدي.

الإستروجينات Oestrogens

يعَد الإسترون والإستراديول من الإستروجينات الطبيعية. إن الإستروجينات مسؤولة عن التطور الطبيعي للسبيل التناسلي الأنثوي، الثدي والميزات الجِنْسيَّة الثانوية. إن زيادة النمو عند البلوغ علامة أقل وضوحاً عند الإناث مما هي عند الذكور، ربما بسبب أن الإستروجينات تمتلك فعلاً ابتنائياً بروتينياً أقل من الأندرُوجينات على الرغم من فعاليتها في تعزيز انغلاق المشاش epiphyses العظمي.

يجب أن تبقى تراكيز الإستروجين الدموية أعلى من المستويات الحدية لصيانة كلاً من الطور التكاثري والطور الإفرازي (مع البروجستيرون) لبطانة الرحم. لا تقوم بطانة الرحم بصيانة الجريان النـــزفي الرحمي عندما تتناقص مستويات الإستروجين لمستويات منخفضة جداً. لذا يمكن إيقاف النـــزف الرحمي مؤقتاً بإعطاء جرعات كبيرة من الإستروجينات وقد يبدأ النـــزف الرحمي نتيجة الانسحاب المفاجئ (نزف سحب الإستروجين oestrogen-withdrawal bleeding). قد يحدث النـــزف على الرغم من تراكيز الإستروجين الدموية العالية الناجمة عن إعطاء جرعات كبيرة لمدة طويلة، نتيجة للاحتشاءات في بطانة الرحم المتضخمة. إن الإستروجينات ضرورية لصيانة الحمل الطبيعي ولفرط تنسج

---

[4] بينما تعد إساءة استعمال الستيرويدات الابتنائية في الرياضة معروفةً على نحو جيد (سيئة السمعة)، هناك تقرير لفت الانتباه إلى الممارسة بين المراهقين الذين يستعملون الأدوية لتحسين مظهرهم ووسامتهم، بإعطاء أنفسهم مظهراً "مفتول العضلات macho look"، حيث يعتقدون أن الفتيات يحببن ذلك (Nilsson S 1995 Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. European Journal of Clinical Pharmacology 48: 9 – 11).

الثدي المرافق. إن المهبل أكثر حساسية للإستروجينات من بطانة الرحم.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

(راجع الحرائك الدوائية للهرمونات الجِنْسِيَّة)

مستحضرات الإستروجينات PREPARATIONS OF OESTROGENS

تتغير جرعة الإستروجين بحسب إعاضة العوز الفيزيولوجي (*معالجة بالإعاضة*) أو استعماله كمعالجة دوائية.

- *الإيثينيل إيستراديول Ethinylestradiol* (عمره النصفي 13 ساعة) هو عامل تخليقي ويعَدُ الخَيار الأول *الفارماكولوجي* (*كمانع حمل رئيسي*)، وهو فعال عن طريق الفم.
- *الإيستراديول Estradiol والإيستريول estriol* إستروجينات طبيعية ممزوجة فعَالة فموياً.
- *الإستروجينات المقترنة Conjugated estrogens* (بريمارين Premarin) هي استروجينات طبيعية ممزوجة فعَالة فموياً تحتوي 50 – 65% من الإيسترون يستحصل عليها من بول الفرس الحامل[5].
- *الإيستروبيبيت Estropipate* (سلفات إسترون البيبرازين) مركب مقترن تخليقي فعَال فموياً.
- *الستيلبوستيرول Stilboestrol* (دي ايثيل ستيلبوستيرول) أول الإستروجينات التخليقية synthetic، يستعمل حصراً في السرطانات المعتمدة على الأندرُوجين (الثدي، البروستاتة).

اختيار الإستروجين CHOICE OF OESTROGEN

يُقبل الإيثينيل إيستراديول، أو المشتق الميثيلي المسترانول mestranol كخيار أولي في المعالجة الدوائية. تفضّل الإستروجينات الداخلية المنشأ الأضعف، الايستراديول، الإسترون أوالإستروجينات المقترنة في الإعاضة الفيزيولوجية.

يبقى من غير المؤكد فيما لو كانت جميع الإستروجينات تمتلك تأثيرات مشابهة دقيقة هرمونية وغير هرمونية بما فيها التأثيرات الضائرة.

تتوافر مستحضرات الإيستراديول *بطريق الأدمة trans-dermal formulations*. يمكن أن تكون فعَالة وملائمة للنساء اللواتـــي لا يفضلن المعالجة الفموية. يمكن إعطاء الإيستراديول والإيستريول مهبلياً على شكل كريم cream، أو حلقة ring، أو فرزجة pessary عن طريق المهبل، أو قرص.

دواعي استعمال (استطبابات) المعالجة بالإستروجين INDICATIONS FOR OESTROGEN THERAPY

المعالجة بالإعاضة في نَقْصُ إستروجينِ الدَّم Replacement therapy in hypoestrogenaemia. ينطبق هذا المصطلح على نقص إنتاج الإستروجين نتيجة مرض مبيضي، أو مرض وطائي نخامي (نقص مُوَجِّهَة الغُدَد التَّناسُلِيَّة)، قصور الغُدَد التَّناسُلِيَّة). تكون المعالجة بإعطاء الإستروجين دورياً Cyclic oestrogen (الإستروجينات المقترنة 1.25/0.625 ملغ يومياً أو الإيثينيل ايستراديول 20 – 30 مكروغرام يومياً لمدة 21 يوماً) مع البروجستيرون، أو ميدروكسي بروجسترون Medroxy progesterone 2.5 إلى 10 ملغ يومياً حتـــى 10 إلى 14 يوماً الأخيرة من المعالجة بالإستروجينات. تكون المعالجة البديلة بإعطاء مانع حمل فموي.

يجب إيقاف المعالجة بعد كل ثلث دورة لرؤية حدوث الحيض التلقائي، ما لم تكن حالة قصور المبيض ناجمة عن فشل مبيضي أولي.

المعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس Postmenopausal hormone replacement therapy (HRT)

تدل HRT المعالجة بالإعاضة الهرمونية على استعمال الإستروجين بغية معاكسة أو الوقاية من المشكلات الناجمة عن نقص إفراز هرمون المبيض بعد الإياس menopause، سواء الفيزيولوجي أم المحرض. تتضمن الأنسجة الحساسة على الإستروجين الدماغ، العظم، الجلد، القلب والأوعية والأنسجة البولية التَّناسُلِيَّة. لذا ثمّة غايتان للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هما:

---

[5] تتوالد الأفراس (ج فرس) في 480 مزرعة في المقاطعات الريفية في كندا، وتنتج كل عام ثمانين ألفاً من الأمهار بكون بولها ذا مستقبل دوائي (طبـــي) أقل من أبوال أمهاتها : تُفطَم في 120 يوماً، وتباع من أجل لحومها .

• إنقاص الأعراض اليومية لفَقْد الإستروجين: هبات الحرارة hot flushes، الأرق، النوام sleeplessness، الاكتئاب، الجفاف المهبلي.

• الوقاية من المضاعفات المديدة المصاحبة لعَوَز الإستروجين: كسور تخلخل العظم (راجع الفصل 38) ومرض القلب التاجي.

إن الغاية الأولى هي الاستطباب المُثْبَت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية (HRT)، يجب أيضاً المعالجة بالإعاضة الهرمونية التسبب بالاضطرابات الناجمة عن زيادة الإستروجين ولاسيما سرطان بطانة الرحم والثدي.

إن جميع أنماط المعالجة بالإعاضة الهرمونية (الإستروجين مع البروجستوجين أو بدونه) فعّالة في إنقاص المعاناة من هبات الحرارة عند أكثر من 50% من النساء بعد الإياس. تكون الفائدة أكبر ما يمكن خلال السنة الأولى من المعالجة إذ تبين أن 80 % من النساء ينقص لديهن البَيغ Flushes، ويصبح تواتره أقل، حتـــى في المجموعات المعالجة بالدواء الغُفْل placebo في التجارب. تتضمن الفوائد الرئيسية الأخرى للمعالجة بالإعاضة الهرمونية التخفيف من جفاف المهبل. إن الإعطاء المهبلي هو الطريق الأكثر فعالية لمعالجة عسرة الجماع والأعراض المرتبطة به.

لا تعانـــي غالبية النساء من المضاعفات المديدة لفقدان الإستروجين خلال 5 – 10 سنوات أثناء تناول المعالجة بالإعاضة الهرمونية؛ لذا يصعب تقييم الغرض الثانوي من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، مثل نقصان مرض القلب التاجي. يبدو أن قيمة المعالجة بالإعاضة الهرمونية قد دعمت بالمعطيات الوبائية لعدة سنوات، إذ قورنت بوقوع الكسور أو الحوادث القلبية التاجية عند النساء اللواتـــي يتناولن أو لا يتناولن معالجة بالإعاضة الهرمونية HRT. لقد عانت هذه المعطيات من عيوب رئيسية إذ إنّ معظم النساء قد استعملن الإستروجينات "غير مُعاكسَة" "unopposed" oestrogens (بدون بروجستوجين progestogen)، وكان يصعب استثناء التأثير المربك confounding effect للانتقاء الذاتـــي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية. بكلمات أخرى، إن تناول HRT في هذه الدراسات كان واسماً بسيطاً للنساء اللواتـــي لديهن اهتمام بصحتهن. تحتم التأثيرات غير المرغوبة للبروجستوجين، والتأثيرات الخُثارية للإستروجين القيام بتجارب استباقية مُعشاة ذات شاهد prospective randomized controlled trials لحل التساؤلات حول المنافع المديدة. لم يكن التقرير التمهيدي لهذه التجارب مفضلاً.

تبين بدراسة القلب والإعاضة بالإستروجين/البروجستين[6] (HERS) أن المعالجة اليومية للإستروجين المقترن مع البروجستين لم تنقص وقوع الحوادث التاجية coronary events خلال السنوات الأربعة من المتابعة. كانت قليلة جداً بالمعلومات حول كسور الورك ولكن لم يكن هناك اختلاف في إجمال معدل الكسور بين المجموعات. تبين حديثاً عند النساء السليمات في دراسة المبادرة الوقائية الأولية للصحة النسائية التـــي ضمّت 27000 إمرأة (تابعت التقرير التمهيدي)، أعطيت النسوة رسالة تحذير بأن النساء اللواتـــي يتناولن HRT يتعرضن لزيادة عوامل الاختطار القلبية الوعائية خلال السنتين الأوليتين من العلاج. تبين في تجربة على الإستروجين غير المُعاكَس عند 664 امرأة، بعد عمر الإياس ولديهن سوابق سكتة دماغية، عدم وجود منفعة، وقد ازداد بالواقع الاختطار بمقدار الضعفين للسكتات المميتة خلال السنوات الثلاث من المتابعة[7]. لم تستثنِ هذه التجارب المنافع

---

[6] Hulley et al 1998 JAMA 280: 605 – 613. 2763 قسمت النساء المصابات بمرض تاجي عشوائياً إلى غُفل أو استروجين خيلي equine مع أسيتات ميدروكسي برجيستيرون. في مجموعة الهرمون، أصيبت 172 امرأة بعد أربع سنوات. في مجموعة الغُفل، أصيبت 176 امرأة باحتشاء عضل القلب، أو الموت من مرض القلب الإقفاري. ثمة حوادث أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات في السنة الأولى، ولكنها أصبحت قليلة في السنوات الأربعة والخمسة السابقة. ثمة حوادث انصمامية خثارية أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات (34) مقارنة مع الشاهد (12). لم يوجد فرق في وقوع الكسر FRACTURE (130مقابل 138) لكن لم تكن هذه الدراسة ذات مقْوامٌ powered لفحص كسور الورك، الذي يُعد المقر الشائع لتخلخل العظم. تعنـــي عدد كسور الورك الإجمالية (23) أن المنفعة الكبيرة من المعالجة قد تكون غائبة.

[7] Viscoli et al 2001 New England Journal of Medicine 345:1243-1249. تناولت النساء إيستراديول Estradiol 1 ميلي غرام

المديدة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، ويمكن توقع التأثيرات المفيدة للإستروجين على LDL وHDL والمقوية الوعائية؛ ربما تُرْجح هذه التأثيرات أكثر في تجارب الوقاية الثانوية بازدياد اختطار التجلط. ينصح حالياً عدم البدء بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لوحدها للوقاية من الدء التاجي، السكتة stroke أو الكسور. من ناحية أخرى يجب عدم سحب المعالجة بالإعاضة الهرمونية عند المريضات اللواتـــي احتجن إلى معالجة عرضية.

أن المنافع غير المثبتة الأخرى للمعالجة المديدة هي إنقاص اختطار الخرف الشيخي والوقاية من سرطان القولون.

المستحضرات المستعملة من أجل الإعاضة الهرمونية HRT. ثمة ثلاثة أنماط من التدابير:

1. نساء بدون رحم يتناولن الإستروجين وحدَه باستمرار.
2. نساء يحتجن الإستروجين بالتوليف مع البروجستوجين للوقاية من تكاثر بطانة الرحم.

آ. التدبير "التتابعي" sequental regimen الشائع، نساء يتناولن الإستروجين بدون انقطاع، ويضاف البروجستوجين في حوالي اليوم 14 حتـــى 28 من كل دورة (مستحضرات مختلفة تختلف في مدة وصف البروجستوجين). يبدأ المساق العلاجي الأول من اليوم الأول للحيض (في حال وجوده)، ويتابع لمدة 28 يوماً كمعالجة متتابعة بعد ذلك دون فترات انقطاع.

ب. التدبير "المتواصل" continous regimen، *ملائم فقط للنساء المصابات بانقطاع الحيض لأكثر من سنة واحدة،* تعطى جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجستيرون دون انقطاع. إن المشاركة المتواصلة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT سوف تحث على انقطاع الحيض الفعلي عند معظم النساء، يعَدُ نزف السحب withdrawal bleeding أحد المعيقات الرئيسية لاستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT.

تتوافر عبوات تقويمية calendar packs خاصة لمختلف التدابير العلاجية لكي تستعمل، المستحضرات الفموية، مثل بريمباك Prempack C وفيمونستان Femonstan وهي على التوالي الإستروجين المقترن والإستراديول. تستعمل البروجستيرونات على نحو رئيسي عن طريق الفم وتتضمن: ديدروبرجيستيرون، ميدروكسي بروجيستيرون medroxypro-gesteron، نورجيستريل norgesterl ونوريثيستيرون norethi-sterone. يمكن إعطاء البروجستوجين منفرداً عن طريق الفم أو بالتوليف مع الإستروجين الذي يعطى داخل الجلد على شكل حقن مدخرية (Depot) أو لطاخات بطريق الأدمة. تزود اللطاخة (استراكومبـــي Estracombi) بكلا الهرمونين ولكن يتضح أنه لا يمكن معايرة الجرعات على نحو منفصل بحيث تزود بالتركيز الضروري الأدنـــى للوقاية من البيغ (غير المرغوب) ونزف السحب.

يعَدُ التيبولون Tibolone (ليفيال Livial)، البديل الشائع في المعالجة بالإستروجين وهو ستيرويد تخليقي synthetic steroid ذو خصائص إستروجينية وبروجستيرونية وأندرُوجينية ضعيفة. يعطى هذا المركب كجرعة يومية فموية 2.5 ميلي غرام لتثبيط الأعراض الوعائية الحركية وللوقاية من تخلخل العظم osteoporosis. يعَدُ النـــزف المهبلي التأثير الرئيسي الضار، الذي يحتاج للتقصي عند استمراره. إن استعمال جرعة منخفضة من الكلونيدين clonidine (دكساريت Dixaret) قد يفيد في الأعراض الوعائية الحركية التالية للإياس.

منع الحمل Contraception لا يؤدي الاستعمال الروتينـــي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT إلى *منع الحمل* ويجب أن تتخذ أي امرأة ذات خصوبة fertile وتحتاج لاستعمال HRT الاحتياطات الملائمة. تعَدُ المرأة دون سن الخمسين عاماً محتملة الخصوبة لمدة سنتين بعد آخر دورة شهرية (حيض) ومحتملة الخصوبة لسنة واحدة إذا كانت فوق سن الخمسين عاماً. تستطيع المرأة التـــي عمرها أقل من خمسين عاماً والتـــي تخلو من جميع عوامل الاختطار من المرض الوريدي والشريانـــي استعمال توليفة من حبوب منع الحمل الفموية المنخفضة الإستروجين لتزودها بتفريج أعراض

أو الغفل. كان هناك 99 سكتة Strokes أو وفاة في مجموعة الإيسترادول مقابل 93 في الشواهد. كانت 12 من السكتات الدماغية في مجموعة الإيسترادول مميتة مقارنة مع أربعة من مجموعة الشاهد.

الإياس menopausal ولمنع الحمل؛ يحبذ إيقاف مانع الحمل الفموي في عمر الخمسين عاماً لتوفر بدائل أفضل.

التأثيرات الضائرة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية
Adverse effects of HRT

إن السبب الشائع للامتناع عن استعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هو *النــزف غير المنتظم* أو *نزف السحب وألم الثدي*. إن الاهتمام بالأعراض العضلية الهيكلية وكَسب الوزن غير مثبت بالتجارب المديدة.

تتضمّن المضاعفات الأخطر الانصمام *الخُثاري الوريدي وسرطان بطانة الرحم والثدي*. تعدُّ مضاعفات الاختطار هذه صغيرة بالمصطلح المطلق، لاسيما اختطار السرطان خلال السنوات الخمس الأولى من العلاج.

يزداد اختطار الانصمام الخثاري الوريدي بنسبة 4 بالألف من النساء خلال سنوات، ربما لا يُراعى ذلك سريرياً ما عدا لدى النساء اللواتـــي لديهن سوابق عوامل مؤهبة مثل التاريخ الشخصي أو العائلي السابق في الانصمام الخثاري، أو الجراحة الحديثة.

تترافق سرطانة بطانة الرحم carcinoma فقط مع الإستروجينات *غير المقابلة* *unopposed* oestrogens التـــي تزيد الاختطار بمقدار ضعفين خلال السنوات الخمسة ويرتفع ذلك إلى 7 أضعاف بالمعالجة الأطول. لما كانت سرطانة بطانة الرحم غير شائعة فإن الاختطار المطلق يكون بحوالي عُشر الإصابة بمرض الانصمام الخثاري؛ يتناقص الاختطار خلال 5 – 10 سنوات من إيقاف المعالجة.

يمكن أن تحدث سرطانة الثدي بأي نمط من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، إذ ستصاب 45 امرأة من كل 1000 أعمارهن فوق 50 عاماً بسرطان الثدي خلال العشرين سنة التابعة، فترتفع بنسبة 2، و6، و12 حالة على التوالي عند النساء اللواتـــي يتناولن المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لمدة 5، و10 و15 عاماً. لا يزداد اختطار التاريخ العائلي لسرطان الثدي باستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT.

قد يزداد اختطار الحصيات الصفراوية حتـــى الضعفين. لا تزيد المعالجة بالإعاضة الهرمونية من اختطار سرطان المبيض.

شحميات الدم Blood lipids: إن الإستروجينات ذات أثر مفضل على توازن الشحميات، لكن إضافة البروجستوجين (عدا الجيستودين gestodene والديزوجيستريل desogestrel) يعكس هذا التوازن.

موانعُ الاستعمال Contraindications: تتضمّن موانِعُ استعمال المعالجة بالإستروجين النساء المصابات بأورام معتمدة على الإستروجين، مثل سرطان الثدي، النساء اللواتـــي قد يصبحن حوامل أو اللواتـــي لديهن استعداد للانصمام الخثاري. إن فرط ضغط الدم، مرض الكبد حصاة المرارة، الشقيقة، السكري، الأورام الليفية الرحمية (fibroids)، أو انتباذ بطانة الرحم endometrosis ربما تصبح جميعها أسوأ باستعمال الإستروجين. ليست هذه الحالات موانِعُ استعمال مطلقة بالضرورة، ويجب ألا ترفض المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT على سبيل المثال عند المرأة المتعددة الأعراض، أو المصابة بضغط دموي خفيف. قد يكون من المقبول في حال الضرورة معالجة كل من فرط ضغط الدم والأعراض التالية للإياس postmenopausal symptoms بأدوية منفصلة.

المعالجة الدوائية Pharmacotherapy

منع الحمل Contraception: راجع أدناه.

الاضطرابات الحيضية Menustreal disorders: راجع أدناه.

التهاب المهبل Vaginitis. يستجيب عادة التهاب المهبل الشيخوخي للاستعمال اليومي لفرزجة أو كريم الإستروجين oestrogen pessary or cream (الذي يمكن استعماله عند البنات الصغيرات المصابات بالتهاب المهبل). قد يحدث الامتصاص بدرجة كافية للتسبب بتأثيرات مجموعية عند كل من المرأة وشريكها الجنسي.

تثبيط الإرضاع Inhibition of lactation. لم تعد الإستروجينات محبذة بسبب تصاحبها مع اختطار الانصمام الخثاري.

السرطانة المعتمدة على الأندرُوجين Androgen–dependent carcinoma. قلما يستعمل ثنائي إيثيل ستلبتيرول

Diethylstilbesterol (ستلبستيرول Stilbestrol) في سرطان البروستاتة بسبب تأثيراته الضائرة. يستعمل أحياناً عند النساء المصابات بسرطان الثدي ما بعد الإياس. تُعد سميته شائعة.

إنقاص الإلحاح الجنسي عند الرجال To reduce sexual urge in men الذين تكون نشاطاتهم الكمية والكيفية غير مقبولة للمجتمع و/أو لأنفسهم إذ يستطب أحياناً إعطاء الإستروجينات: 1 ملغ من ستلبستيرول يومياً سوف تكون كافية (راجع أيضاً مضاد الأندرُوجين سيبروتيرون والبينبيريدول).

الرُعاف Epistaxis: كسبيل أخير في الحالات المتكررة، مثل توسع الشعيرات telangiectasia.

التهاب الأنف الضموري Atrophic rhinitis: قد يفيد، ربما يفيد أيضاً في العُدّ (حب الشباب) Acne.

مضادات الإستروجينات Antioestrogens

تستعمل المناهضات Antagonists الانتقائية لمُستقبلة الإستروجين إما لتحريض إطلاق مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة gonadotrophin في العقم اللاإباضي، أو لإحصار التنبيه الإيجابـــي لمُستقبلة الإستروجين في سرطانة الثدي.

كلوميفين Clomifene له علاقة بنيوية مع الستلبستيرول؛ هو ناهض إستروجينـــي ضعيف ذو فعالية أقل من الإستروجينات الطبيعية، إذ يحتل المُسْتَقْبِلاَت وينتج عنه تضاد antagonism، وبمعنـــى آخر هو ناهضَة جزئية partial agonist. يُحصر الكلوميفين مُسْتَقْبِلاَت الإستروجين الوطائية ولذا فهو يقي من الارتجاع السلبـــي negative feed back للإستروجينات الطبيعية وتستجيب النخامى بازدياد إفراز موجهات الغُدَدِ التَّنَاسُلِيَّة التـــي قد تحرض على الإباضة. يعطى الكلوميفين خلال الطور الجريبـــي المبكر من دورة الحيض (50 ملغ يومياً في الأيام 2 – 6) لإنجاح الإباضة عند 85% من النساء. *قد تحدث إباضة متعددة وحُمول متعددة* وهذا هو التأثير *الضائر الرئيسي*. ثمة تقارير أيضاً حول زيادة وقوع سرطانة المبيض بعد التعرض المتعدد، ويجب تحديد عدد الدوراتِ المتابعة التـــي قد يستعمل فيها الكلوميفين لتنبيه الإباضة بحوالي 12 دورة.

سيكلوفينيل Cyclofenil يفعَل مثل الكلوميفين.

تاموكسيفين Tamoxifene هو مناهض تنافسي للإستروجين لاستيرويدي في الأعضاء المستهدفة على الرغم من توافره من أجل العقم اللاإباضي (20 ملغ يومياً بالأيام 2، 3، 4 و5 من الدورة) فإنه يستعمل بصفة رئيسية الآن في معالجة *سرطان الثدي* المعتمد على *الإستروجين*. إذ تؤخر المعالجة بالتاموكسيفين نمو النقائل وتزيد البقيا survival؛ ويجب أن يتابع استعماله في حال تحمله لمدة خمس سنوات.

يعَدُ التاموكسيفين أيضاً المعالجة الهرمونية المختارة عند النساء المصابات بسرطان الثدي النقيلي الإيجابـــي لمُسْتَقْبِلاَت الإستروجين. تستجيب حوالي 60% من هؤلاء المريضات لتداول الهرمون الأولي، بينما تكون الاستجابة أقل من 10% عند المصابات بأورام سلبية لمُسْتَقْبِلاَت الإستروجين.

إن التأثيرات الضائرة الشديدة للتاموكسيفين غير معتَادة، ولكن المريضات المصابات بنقائل عظمية قد يعانين من سَوْرة ألمية exacerbation of pain، تتصاحب أحياناً مع فرط كالسيوم الدم؛ يسبق هذا التفاعل الاستجابة الورمية على نحو شائع. يتطور الضهي (انقطاع الحيض) amenorrhoea على نحو شائع عند النساء ما قبل الإياس. يجب إخبار المريضات بوجود اختطار صغير من سرطان بطانة الرحم وأن يشجعن للإبلاغ مبكراً عن الأعراض ذات العلاقة بذلك. يجب أن يعاد طمأنتهن بأن منافع المعالجة ترجح على المخاطر.

البروجستيرون والبروجيستوجينات
Progesterone and Progestogens

ينتج البروجستيرون (العمر النصفي 5 دقائق) من الجسم الأصفر ويحول الظهارة الرحمية من الطور التكاثري إلى الطور الإفرازي، الذي يُعد ضرورياً لانغراس البيضة implantation، وضرورياً خلال الحمل في الأُثلوثين الأخيرين إذ يفرز بكميات كبيرة من المشيمة. يفعل بصفة خاصة على الأنسجة الحساسة على الإستروجين. إن بعض المركبات البروجستوجينية

التخليقية أقل انتقائية، وتمتلك فعالية إستروجينية وأَنْدرُوجينية متفاوتة، وقد تثبط هذه المركبات الإباضة ولكن لا يعوّل على ذلك كثيراً.

ثمة نوعان رئيسيان من المركبات البروجستوجينية:

- *البروجستيرون ومشتقاته*: ديدروجيستيرون dydrogesterone، هيدروكسي بروجستيرون، ميدروكسي بروجستيرون (العمر النصفي 28 ساعة)، الخ.
- *مشتقات التستوستيرون*: نوريثيستيرون norethisterone وطليعته الدوائية ايثينوديول ethynodiol (العمر النصفي 10 ساعات)، ليفونورجيستريل levonorgestrel، ديزوجيستريل desogestrel، جيستودين gestodene، جيسترونول gestronol، نورجيستيمات norgestimate.

يمكن أن تسبب هذه المركبات أو مستقلباتها (عدا البروجستيرون وديدروبروجستيرون) الاسترجال والتذكير الجنيني fetal virilisation إلى نقطة حدوث الالتباس ambiguity الجنسي عند استعمالها الشديد خلال الحمل (راجع أيضاً منع الحمل).

يستعمل ميجيستيرول Megestrol في السرطان فقط؛ يسبب أوراماً في الثدي عند كلاب الصيد.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS راجع الحرائك الدوائية آنفاً للهرمونات الجِنْسِيَّة.

الاستعمالات USES

إن الاستعمالات السريرية للعوامل البروجستيرونية غامضة، تستعمل كجزء من موانعُ الحمل وكمعالجة بالإعاضة الهرمونية الإياسية والتالية للإياس (راجع أعلاه).

تتضمن الاستعمالات الأخرى المحتملة:

- *اضطرابات الحيض، مثل غزارة الطمث menorrhagia*، انتباذ بطانة الرحم، عسرة الطمث والمتلازمة السابقة للحيض
- *سرطان الثدي وبطانة الرحم.*

المستحضرات PREPARATIONS

تتضمن البروجيستوجينية المتوافرة (يستعمل بعضها فقط في المُسْتَحْضَرات المُشْتَرَكَة) ما يلي:

- *فموياً*: نوريثيستيرون، ديدروجيستيرون، جيستودين، ديزوجيستيريل، ليفونورجيستيريل، ميجيسترول، ميدروكسي بروجستيرون.
- *تحاميل أو فرازج*: (للاستعمال المهبلي): البروجستيرون.
- *حقناً*: بروجستيرون، هيدروكسي بروجستيرون، ميدروكسي بروجستيرون.

التأثيرات الضائرة للاستعمال المطول Adverse effects of prolonged use تتضمن الاسترجال (virilisation) (راجع أعلاه)، ارتفاع ضغط الدم، والاتجاه الضائر في شحوم الدم. قد يمتلك الجيستودين، والديزوجيستيريل والنورجيستيمات ألفة أقل لِمُسْتَقْبِلاَت الأَنْدرُوجين ولذا فهي ذات أثر قليل غير مفضل على شحوم الدم؛ لكن قد يمتلك أول مركبين من هذه المركبات اختطاراً أعلى لحدوث الخُثار thrombosis.

مُضادات البروجيستوجينات

Antiprogestogens

يعتمد الحيض (في الطور الأصفري luteal) على البروجستيرون، والنـزف الرحمي يتبع مُنَاهَضَة البروجستيرون. يعتمد الحمل على البروجيستيرون (الانغراس، تنبيه بطانة الرحم، تثبيط تقاص الرحم وتشكل المشيمة)، وإن مناهضة البروجستيرون يتبعه الإجهاض في الحمل المبكر.

ميفيبرستون Mifepristone هو مُناهِض تنافسي صِرْف للمُسْتَقْبِلاَت البروجستيرونية والقشرانية السكرية. أظهرت التجارب السريرية للاستعمال الفموي لمريضات العيادات الخارجية في المستشفى بأنه مأمون وفعال في إنهاء الحمل. تتعزز نجاعته إذا أعطي بعد استعماله البروستاغلاندين (جيمبروست Gemeprost) (مهبلياً) مما ينتج عنه تقلصات رحمية (معدل النجاح يرتفع من 85% إلى أعلى من 95%). تتضمن التأثيرات الضائرة للمعالجة المركبة حدوث الغثيان والقيء، الدوخة، الوهن، الألم البطني أما النـزف الرحمي فقد يكون ثقيلاً. يمنح الميفيبرستون الفرصة أيضاً لإنهاء الحمل في الأثلوث المتوسط mid – trimester. ازداد إنهاء الحمل على نحو متواتر

نتيجة لزيادة عدد المتلازمات الوراثية استجابة للتشخيص ما قبل الولادة في هذه المرحلة.

قد تختلف الدلائل الإرشادية في التفاصيل وتتضمّن التدابير العامة ما يلي:

- من أجل الحمل حتـــى عمر الأسبوع عندما يكون الجنين عيوشاً تصنيفياً، يعطى 600 ملغ من mifepristone عن طريق الفم ويتبعها بعد 36 -48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد عن طريق المهبل.
- من أجل الإجهاض الطبـــي في الأثلوث المتوسط (13 - 24) أسبوعاً، يعطى 600 ملغ من mifepristone عن طريق الفم ويتبعها بعد 36 - 48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد كل ثلاث ساعات عن طريق المهبل حتـــى جرعة 5 ملغ أعظمياً.

مشتقات بروجستيرونية أخرى
Other progesterone derivatives

دانازول Danazol (دانول Danol) هو مشتق من البروجستوجين، إيثيستيرون Ethisterone، يمتلك فعالية ناهضة جزئية أَنْدرُوجينية partial agonist androgen وصف بأنّه أَنْدرُوجين "مُعَوَّق" "impeded" androgen، يمتلك فعالية بروجستيرونية قليلة. هو مثبط انتقائي نسبـــي لإفراز مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة النُّخامِيَّة (LH الحاثة الملوتنة، FSH الهرمون المنبه للجريب) ولذا فهو يؤثر على تموج الإفراز في منتصف الدورة الحيضية أكثر من الإفراز الأساسي. ينقص وظيفة المبيض، يؤدي إلى تبدلات ضمورية في البطانة الرحمية وأماكن أخرى (منتبذة ectopic) مثل انتباذ بطانة الرحم. ينقص الإنطاف عند الذكر. يحدث تأثيرات أَنْدرُوجينية غير المرغوبة عند النساء (العُد Acne، الزبب "كثرة الشعر"، نادراً ضخامة البظر).

يستعمل الدانازول على نحو رئيسي في: *انتباذ بطانة الرحم، التهاب الثدي الكيسي الليفي، التثدي، البلوغ المبكر، غزارة الطمث والوذمة الوعائية العصبية الوراثية.*

جيستيرنون Gestrinone مشابه للدانازول.

تنظيم الخصوبة Fertility regulation

العقم Infertility

إن معالجة العقم في كلا الجنسين عمل متخصص على نحو كبير، يتطلب فهم التفاصيل الفيزيولوجيّة للتناسل وتحليل السبب.

وبحسب السبب فإن العوامل التالية التـــي وصفت سابقاً تستعمل كما يلي:

عند النساء: لإحداث الإباضة

- الهرمون الوطائي: غونادوريلين gonadorelin راجع أعلاه.
- هرمونات الغدة النُّخامِيَّة الأمامية: الهرمون المنبه للجريب (راجع أعلاه) ومُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة المشيمائية.
- مُضادات الإستروجينات: كلوميفين، الخ. (راجع أعلاه).
- بروموكريبتين Bromocriptine من أجل فرط برولاكتين الدم (راجع أعلاه).

عند الرجال: لتعزيز الإنطاف: تستخدم العوامل نفسها المستعملة من أجل الإباضة؛ لا تفيد الأَنْدرُوجينات ما لم يكن هناك قصور غدي تناسلي.

منع الحمل بالأدوية والهُرْمونات
Contraception by drugs and hormones

إن متطلبات منع الحمل الهرمونـــي الناجح صارمة، لأنه سوف يستعمل من قبل ملايين الناس الأصحاء. الذين يرغبون بفصل العلاقات الجنسية عن الإنجاب. يجب أن يتصف مانع الحمل المثالي بما يلي:

- يجب أن يكون *مأموناً جداً* بالإضافة إلى *فعاليته العالية*.
- يجب أن يكون فعله سريع التأثير وقابلاً للعكس تماماً وبسرعة، حتـــى بعد سنوات من *استعماله المستمر*.
- يجب ألا يؤثر على *الشبق libido*.

يعوّل في الحقيقة على الطرق البديلة بدرجة أقل مما يقتضي لأن استعمالها سوف يؤدي إلى حمول غير مرغوب فيها مع إزعاجاها المُرافقة؛ معدل الوفيات والمَرَاضَة، لذا يجب أخذها

بالحسبان عند تقرير أي من اختطارات منع الحمل الهرموني تُعد مقبولة.

الطُّرز المحتملة ومقرات الفعل
POSSIBLE MODES AND SITES OF ACTIONS

1. *التثبيط المباشر للإنطاف*: يقدم العديد من المشكلات التي تتضمن التأخر في بدء التأثير الناجم عن خزن النطاف الناضجة حتى يتم دفقها أو حتى تموت الشائخة.
2. *التثبيط غير المباشر للإنطاف* من خلال كبت Suppression نشاط الوطاء/النُّخاميَّة الذي تسيطر عليه، مثل توليفة البروجستيرون – أندرُوجين؛ راجع الغونادوريلين.
3. *الطُّرق المناعية* (اللقاحات)، بتحريض الأضداد تجاه مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة النُّخاميَّة، أو النطاف، أو مكونات أخرى في العملية الإنجابية عند الجنسين، وهذه الطرق متطورة.
4. *يُمثّل تثبيط الإباضة* مشكلة بيولوجية مختلفة وأسهل. ليس هناك حاجة لكبت التشكل المستمر للأعراس gamets، كما هو الحال عند الذكر، لكن فقط لمنع إطلاقها من المبيض بحوالي 13 مرة في السنة. إما بتثبيط مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة النُّخاميَّة أو جعل المبيض غير مُستجيب لها.
5. *الوقاية من الإحصاب*: قد يجعل السبيل التناسلي وعراً (غير مضياف inhospitable) للنطاف، بتبديل مخاطية عنق الرحم مثلاً أو وظيفة البوق tube.
6. *الأدوية المضادة للزيجوت* antizygotic drugs (اللواقح): طُوِّرت مركبات فعّالة عند الجرذان.
7. *تثبيط الانغراس*: لا يحدث الانغراس ما لم تكن بطانة الرحم في حالة صحية، ويعتمد هذا على التوازن الدقيق بين الإستروجين والبروجستيرون. يمكن لهذا التوازن أن يضطرب بسهولة.
8. *استعمال مبيدات النطاف spermicides في المهبل* (تستعمل توليفة مع طرق منع الحمل الحائلة barrier. يعَدُّ هذا مانع حمل كيميائي وليس هرمونياً؛ تحتوي اللوالب على النحاس، الذي يبيد الأعراس.

منع الحمل الهرموني عند النساء Hormonal contra-ception in women

- الإستروجين والبروجستوجين (توليفة وتعطى بأسلوب طوري phased).
- البروجيستوجين وَحْدَهُ.

توليفة موانعُ الحَمْل[8] (الحَبَّة)
COMBIND CONTRACEPTIVES (THE PILL)

استعملت توليفة موانعُ الحمل الفموية من الإستروجين والبروجستوجين على نحو واسع منذ عام 1956. تتضمّن آليتها الرئيسية تثبيط الإباضة (البند 4 السابق) من خلال تثبيط إفراز مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة من الوطاء. بالإضافة لحدوث تبديل في بطانة الرحم، إذ يصبح الانغراس أقل احتمالاً (البند 7 السابق) ويصبح مخاط عنق الرحم أكثر لزوجة ويعيق مرور النطاف (البند السابق).

الإستروجينات Oestrogens لا يعوّل عليها وحدها بصفة كاملة، قد تسبب الجرعة الضرورية، الانصمام الخُثاري وسرطان بطانة الرحم.

البروجستوجينيات (بروجستيرونيُّ المَفْعول) Proges-togens تستعمل وحدها في تثبيط الإباضة لتصل حتى 40% من الدورات الحيضية، حيث تجعل مخاط عنق الرحم أقل سهولة لنفوذية النطاف وتحرض على تبدلات إفرازية مبتسرة premature في بطانة الرحم، وتمنع بذلك حدوث الانغراس implantaion. ثمة عُرضة لحدوث النزف الاختراقي ويُسبب بعض هذه المركبات ارتفاع ضغط الدم ونزعة ضائرة adverse trend في شحوم الدم والمرض الشرياني.

تعطى الجرعة الملائمة من الإستروجين + البروجستيرون ثقة ممتازة مع التحكم الجيد في الدورة الحيضية. ينطبق الوصف التالي على هذه المستحضرات المُوَلَّفة (المركبة).

التَوليفَة The combination يُبدأ بالتوليفة على نحو ملائم في اليوم الأول من الدورة (اليوم الأول من الحيض) ويستمر حتى اليوم 21 (تكون ذات فعالية مباشرة، تثبيط الإباضة

---

[8] (اكتسبت كلمة "الحبة" pill الشيوع في كل من الاستعمال المهني والشعبي والتي تعني "مانع الحمل الفموي"، فاقدة بذلك المعنى الصيدلاني التقني الدقيق).

الأولى). تتبع بفترة سبعة أيام لا تؤخذ فيها الحبة، يحدث النـــزف خلالها عادة. وبعد ذلك، وبغض النظر عن النـــزف، يبدأ مساق course جديد من 21 يوماً، وهكذا: تؤخذ مثلاً الأقراص الفعّالة يومياً لمدة ثلاثة أسابيع خارج الأيام الأربعة[9]. ومن أجل المطاوعة compliance السهلة فإن بعض الحبوب المركبة موضبة packed بحيث تستطيع المرأة أن تأخذ قرصاً واحداً كل يوم بدون انقطاع (21 فعّالة ثم 7 وهمية).

لا يبدأ بالمساق course في بعض الحالات باليوم الأول من الحيض ولكن باليوم الثانـــي إلى الخامس (ليعطي شهراً كاملاً بين الدورات الحيضية منذ البداية). ثمة طريقة بديلة لمنع الحمل يجب عندئذ أن تستعمل حتـــى تؤخذ الحبة السابعة، إذ قد لا تُكْبَت الإباضة الأولى عند النساء ذوات الدورة الحيضية القصيرة.

يجب أن تؤخذ الحبة بالزمن نفسه تقريباً (ضمن 12 ساعة) كل يوم لتوطيد الروتين[10]. إن النـــزف الشهري الذي يحدث بعد يومٍ أو يومين من إيقاف إعطاء الهرمون الفعال هو نزف الامتناع الهرمونـــي وليس حيضاً طبيعياً.

إن النـــزف ليس ملمحاً أساسياً لمنع الحمل الفموي، لكن النساء تعودن على النـــزف الشهري، ولذا فالنـــزف يزود باطمئنان عن غياب الحمل.

أظهر العديد من التجارب الميدانية field trials بأن أخذ التوليفات الإستروجينية البروجستوجينية بدقة بحسب التعليمات، هو مانع الحمل العكوس الأكثر موثوقية المعروف. (إن مُدخرات المركبات البروجستوجينية واللوالب المطلقة للبروجستوجين هما أقرب منافسين لحبوب منع الحمل الفموية).

[9] (على الرغم من الالتزام الصارم بذلك، فإن النساء قد تحمل أحياناً بهذا التدبير، بسبب تطور الجريبات المبكر مثلاً. عند حدوث ذلك ترغب النساء بمتابعة منع الحمل الهرمونـــي، بتدبير آمن بإعطاء الهرمون لمدة 24 يوماً وبفاصل 4 أيام).

[10] قد يكون من التدبير أيضاً إخبار المريضة كيف تعمل الحبة: أظهر السجل الطبـــي لإحداهن بأنه خلال الأشهر الثلاثة السابقة استلمت إمداداً لمدة 6 أشهر من حبوب منع الحمل. هل فقدت بعضها أو هل أخذ أحد ما الحبوب؟ بعد توقف حصول، حددت بأنها كانت تأخذ حبتين يومياً واحدة من أجل زوجها وواحدة من أجل عشيقها Lancet 2000 356:1118.

مظاهر هامة Important aspects

الخصوبة اللاحقة Subsequent fertility. بعد التوقف عن حبوب منع الحمل، تعود الخصوبة لطبيعتها عند النساء بالعمر الذي وصلت إليه، على الرغم من إمكانية تأخر الحمل لعدة أشهر عند النساء الأصغر سناً وتصل إلى السنة عند النساء الأكبر سناً مقارنة مع الطرق المستعملة الأخرى.

التأثير على الحمل الحالي Effect on an existing pregnancy. على الرغم من أن البروجستوجينات تستطيع تذكير masculinise الجنين الأنثى، فإن جرعات منع الحمل تكون منخفضة بحيث يكون اختطار الأذى منخفض جداً على الحمل غير المشخص، قد يكون أقل من واحد بالألف (إن خلفية وقوع العيوب الولادية 1 – 2%).

السرطانة Carcinoma قد لا يتأثر وقوع *سرطانة الثدي وعنق الرحم* أو يزداد قليلاً؛ أما الورم الكبدي (النادر جداً) فيزداد. يبدو أن الاختطار على الحياة أقل من التدخين المعتدل (10 سجائر يومياً). تنقص *سرطانة المبيض وبطانة الرحم* على نحو جوهري. ليس هناك تعديل في وقوع السرطان بالإجمال.

التأثير على الحيض Effect on menstruation (إنه ليس حيضاً حقيقياً، راجع أعلاه) عموماً ينظم الحيض وينقص فقدان الدم، لكن قد يحدث انقطاع الطمث (الضهي). قد يحدث عند بعض النساء نزف"اختراقي" breakthrough bleeding بين الحيضين، ولاسيّما في البداية ولكن قلمّا يستمر ذلك لأكثر من عدة دورات. ينخفض *التوتر السابق للحيض premenstrual tension وعسرة الطمث dysmenorrhoea* كثيراً.

الشبق Libido يخضع كثيراً للتأثيرات النفسية الاجتماعية، ونـــزع الخوف من الحمل ربما يسمح بالحماس للمرة الأولى. قد يكون التأثير الفارماكولوجي المباشر (التخفيف) نادر الحدوث. وهناك بينة evidence على كبت الزيادة الطبيعية في النشاط الجنسي البدئي عند الأنثى في زمن الإباضة[11].

[11] Adams D B et al 1978 New England Journal of Medicine 299:1145.

المضاعفات القلبية الوعائية Cardiovascular complications. يزداد وقوع *الانصمام الخُثاري الوريدي* عند اللواتـــي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية. ويكون الوقوع قليلاً بحبوب تحوي 20 – 35 مكروغرام ويزداد تدريجياً بحبوب 50 مكروغرام و100 مكروغرام؛ لا يعرف فيما إذا كان هناك اختلاف ما بين الجرعات 20 – 35 مكروغرام. تنحصر الزيادة القليلة في *فرط ضغط الدم، الحوادث الدماغية الوعائية واحتشاء عضل القلب الحاد عند المدخنات* بصفة رئيسية.

يبدو بأن المرض الشريانـــي أيضاً يتصاحب مع نوع البروجستوجين الموجود في الحبة المركبة. يبدو أن الحبوب من الجيل الثالث تحمل اختطاراً أعلى على الخُثار الوريدي[12]، لكن تمتلك اختطاراً أقل على الخثار الشريانـــي لأن نشاطها الأندرُوجينـــي المنخفض يؤدي إلى ارتفاع قليل في مستويات HDL أكثر من الحبوب القديمة[13]. لا تؤثر حبوب البروجستوجين فقط progestogen- only pill على التخثر بدرجة هامة significantly.

الجراحة الكبرى Major surgery (عند اللواتـــي يستعملن موانعُ الحمل الإستروجينية – البروجستوجينية والمعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس). يُنصح بالامتناع عن موانعِ الحمل الفموية بسبب إضافة اختطار الانُصِمام الخُثارِي الوريدي (تسبب الجراحة انخفاضاً في مضاد الترومبين) لمدة أربعة أسابيع قبل جميع العمليات على الطرف السفلي، أو أي جراحة كبرى انتقائية إن كان ذلك ممكناً من الناحية العملية (ثم البدء ثانية من الحيض الأول الحادث بعد أكثر من أسبوعين من الجراحة). لكن بسبب زيادة عوامل التجلط التـــي قد تستمر لعدة أسابيع وبوجود اختطار حدوث الحمل يجب أن نراعي ذلك (يجب استعمال مانع حمل بديل ببساطة). إنّ البديل في الحالات الإسعافية هو استعمال الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (على الرغم من أن هذا لا يعاكس جميع تأثيرات الإستروجين على التخثر) والوسائل الأخرى (التنبيه الميكانيكي للعائد الوريدي) للوقاية من الخُثار التالي للجراحة. تنشأ مشكلة مشابهة لذلك مع التثبيت المطول *Prolonged immobilisation* الناجم عن أسباب أخرى.

الوظيفة الكبدية Hepatic function قد تضعف إذ إنّ قدرة الاستقلاب الدوائي (قد يزداد العمر النصفي للأنتيبيرين Antipyrine، هو المشعر العام لقدرة الاستقلاب الدوائي drug metabolism capacity –، بنسبة 30%). يُعد المرض المراري شائعاً، ويحدث الورم الغدي في الخلايا الكبدية الكَثِيْرُ الأوعية Highly vascular hepatocellular adenomas (نادر).

شتر عنق الرحم الخارجي Cervical ectropion (تآكل erosion) يتضاعف وقوعه (وهو حالة غير مؤذية).

داء كرون Crohn's disease يصبح أكثر تواتراً.

نقص تحمل الغلوكوز Decrease glucose tolerance ربما يحدث نتيجة نقص التأثير المحيطي لفعل الأنسولين.

البروتينات الشحمية البلازمية Plasma lipoproteins. قد تصاب البروتينات الشحمية البلازمية على نحو ضائر adversely؛ وتكون أقل إصابة عندما يكون البروجستوجين المستعمل هو الديزوجيستيريل أو عندما تستعمل جرعة منخفضة من النوريثيستيرون norethisterone.

بروتينات البلازما Plasma proteins. تسبب الإستروجينات ازدياداً في البروتينات، ولاسيّما الغلوبولينات التـــي ترتبط مع الهيدروكورتيزون، الثيروكسين والحديد. ولذا يزداد التركيز البلازمي الإجمالي للسواد المرتبطة، لكنَّ التركيز الحر للمادة الفعَالة يبقى طبيعياً. ويمكن أن يضلل ذلك الاختبارات التشخيصية، مثل الوظيفة الدَرَقيَّة. يستمر هذا التأثير حوالي ستة أسابيع بعد انقطاع الإستروجين.

---

[12] يقدّر أن 30 نائبة من الانُصِمام الخُثارِيّ الوريدي قد حصلت لدى 100,000 امرأة تستعمل حبوب منع الحمل بالمقارنة مع 15 لكل 100,000 تستعمل الجيل الثانـــي من الحبوب (المعدّل بدون استعمال الحبوب هو 8 لكل 100,000).

[13] Spitzer W O et al 1996 Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case– control study. British Medical Journal .312: 83 – 88

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects

كثيراً ما تظهر التأثيرات الضائرة في أغلب الأحيان وبوضوح منذ البداية بسبب الإستروجين، التي تتضمَّن: الغثيان ونادراً القيء، إزعاج الثدي، احتباس السوائل، الصداع (ازدياد الشقيقة)، النوَام، الإزعاج البطني، النجيج Discharge أو الجفاف المهبليين. قد يحدث الاكتئاب ولكن لا ينجم بمعظمه عن موانعِ الحمل عند مستعملات حبوب منع الحمل.

يُعد ما سبق دلائل ارشادية للاستعمال.

موانِعُ الاستعمال المُطْلَقَة Absolute contraindications

تتضمن:

- التاريخ الشخصي للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو القلبي أو عوامل الاختطار الوخيمة أو المتعددة لهذه الأمراض
- هجمات نُوَب نقص التروية الدماغي العابر دون صداع
- التهاب الكبد العدوائي infective hepatitis، حتى بعد ثلاثة أشهر بعد أن تصبح اختبارات الكبد الوظيفية طبيعية، وأدواء الكبد الأخرى التي تتضمن اضطرابات الإفراغ الكبدي، مثل اليرقان الركودي الصفراوي، متلازمات دوبين – جونسون Dubin Johnson وروتور Rotor sydnrome.
- الشقيقة، إذا كان هناك أورة aura نموذجية، ملامح بؤرية، أو إذا كانت الشقيقة وخيمة واستمرت لأكثر من 72 ساعة على الرغم من المعالجة، أو إذا عولجت بمشتقات الإرغوت (الاستعمال الحذر مقبول إذا لم توجد أورة أو ملامح بؤرية، أو إذا كانت مضبوطة بناهضة مُسْتَقْبِلَة 5- هيدروكسي تريبتامين -1 "$5HT_1$").
- سرطانة الثدي أو السبيل التناسلي، السابق أو الحالي.
- تتضمن الحالات الأخرى: الذئبة الحمامية المجموعية، البُرْفيريَّة، ما يتلو following تفريغ الرحى العدارية الشكل (حتى تصبح التراكيز البولية والبلازمية لمُوَجِّهَة الغُدَد التَّناسُلِيَّة طبيعية)، النزف المهبلي غير المشخَص.

موانِعُ الاستعمال النسبية أو محاذير الاستعمال Relative contraindications or uses with caution تتضمن:

- التاريخ العائلي للانصمام الخُثاري الوريدي، الداء الشرياني أو حالة بروثرومبينية معروفة، مثل العامل الخامس ليدين Leiden (ينصح باستقصاء التخثر قبل المعالجة).
- قد تُوَرِّث الإصابة بالسكري أو يُعسِّر تضبيط السكري (الاجتناب عند وجود مضاعفات سكرية).
- فرط ضغط الدم (الاجتناب إذا كان ضغط الدم يزيد عن 100/160 ملم زئبقي)
- إن التدخين أكثر من 40 سيجارة يومياً (15 سيجارة يومياً يعزز اختطار المرض الدوراني ثلاثة أضعاف)، ويعدُّ مانع استعمال مطلق عند النساء بعمر أكبر من 35 عاماً.
- العمر أكثر من 35 عاماً (الاجتناب بعمر أكبر من 50 عاماً).
- السِمْنَة Obesity (اجتنابها إذا كان منسب كتلة الجسم BMI يزيد عن 39 كغ/م^2)
- التثبيت immobility المديد، مثل ذلك الناجم عن جبس الساق، الحجز في السرير.
- الإرضاع من الثدي (حتى الفطام أو ستة أشهر بعد الولادة).

مدة الاستعمال Duration of use لا تعزز مدة الاستعمال نفسها عوامل الاختطار. إذ ينجم ازدياد الاختطار عن مدة الاستعمال المتزايدة مع ازدياد العمر. يَعرُض أسلوب مواجهة الإياس المشكلة بوضوح. لأنّ النزف الدوري سوف يستمر بحدوثه تحت تأثير الأدوية حتى بعد الإياس الطبيعي، أن الطريقة الوحيدة لتقرير ما إذا كان يجب التخلي عن مانع الحمل على نحو دائم هي التخلي عنه لمدة 3 أشهر سنوياً (واستعمال طَرِيقَة أخرى) لمشاهدة استئناف الحيض الطبيعي؛ أو إيقاف حبوب منع الحمل المركبة لمدة شهر واحد وقياس تركيز FSH/LH في الدم، الذي يشير إلى الحالة الوظيفية للنُّخاميَّة.

المنافع الإضافية لمنع الحمل
Benefits additional to contraception

يفترض دائماً أن تكون التأثيرات الجانبية على شكل سمات

مزعجة لفعل الدواء، لكن يمكن أيضاً أن تكون سارة أحياناً.

تتصاحب حبة الإستروجين + البروجستوجين مع تناقص اختطار كيسات *المبيض* الوظيفية وسرطان باطن الرحم ومرض الثدي السليم Benign؛ تنقص من اختطار أورام الرحم الليفية ومن نزفها؛ يصبح الحيض منتظماً وفقدان الدم ليس مفرطاً؛ يترافق الحيض بتوتر ما قبل الحيض وعسرة طمث بدرجة أقل. عندما يولّف الإستروجين مع مضاد أندرُوجينـــي سيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate كعامل بروجستيرونـــي ("ديانيت Dianette") تكون الحبة المركبة مفيدة في معالجة العدّ (حب الشباب Acne) عند النساء الشابات.

استنتاجات Conclusions

- ثمة اختطار من حدوث الحمل.
- تعَدُ التأثيرات الضائرة الخطيرة للحبوب المركّبة نادرة و"قلما يبقى الحدث النادر لعدة مرات[14]".
- لا تتوافر الأرقام الدقيقة للاختطار بالمستحضرات الحالية المنخفضة الجرعة. إذ استعملت الدراسات الرئيسية، التـــي تضمنت 23000 امرأة، مستحضرات ذات جرعة أعلى ولم يُستطع تكرارها لمرات عديدة (بسبب كلفتها اللوجستية) لتبقى مواكبة للتطورات.
- لا يتأثر معدل الوفيات الإجمالي بين اللواتـــي يستعملن الحبوب (ولديهن عوامل اختطار منخفضة) أو يزداد قليلاً فقط.

المستحضرات التوليفية الإستروجينية البروجستوجينية
Formulations of oestrogen-progestogen combination

الإستروجين: ايثينيل ايستراديول أو ميسترانول.

البروجستوجينية (البروجستيرونية المفعول)

- الجيل الثانـــي: نوريثيستيرون، ليفونورجيسترل
- الجيل الثالث: ديزوجيستريل، جيستودين، نورجيستيمات.

موانع الحَمْلِ الفَمَوِيَّةُ المشْتَرَكَة Combined oral contraceptive: تُحدد موانع الحَمْلِ الفَمَوِيَّةُ المشْتَرَكَة كجيل ثانٍ أو ثالث من خلال مكونات البروجستوجين (الجيل الأول متروك obsolete). تسمى موانعُ الحمل التـــي تحتوي مقداراً ثابتاً من الإستروجين والبروجستوجين في كل حبة فعّالة "بأحادية الطور" Monophasic. تستخدم في الحبوب الأخرى نسب مختلفة بين الإستروجين والبروجستوجين، وهي إما (ثنائية الطور) أو (ثلاثية الأطوار) ضمن الدورة الحيضية. تكون جرعة البروجستوجين منخفضة في البداية وأعلى في النهاية، بينما يبقى الإستروجين *ثابتًا* أو *يرتفع* قليلاً في منتصف الدورة. أما الغرض فهو تحصيل منع حمل فعّال مع انفتال أدنـــى في النُّظْم الهرمونـــي الطبيعي distortion. تتضمن ميزات هذه الطرق تناقص التبدلات الاستقلابية الضائرة، مثل شحوم الدم، وتناقص في طراز النـــزف الشهري المعول عليه بدون فقدان نجاعتها كمانعة للحمل. تتضمّن المستحضرات باينوفام Binovum، ترينوفام Trinovum، لوجينون Logynon.

يقدر الآن بأن المستحضرات السابقة كانت تحتوي كمية من الإستروجين أكثر مما هو ضروري للنجاعة efficacy. يبدو أن العشرين مِكروغرام هي تحت الحد الذي يفقدها نجاعتها بدرجة خطيرة عند المريضات اللواتـــي قد تكون إنزيماتهن الكبدية مُحْرضة induced، مثلاً، يفضّل عند اللواتـــي يستعملن أدوية مضادة للصرع أو بعض الأدوية المضادة للروماتيزم أن يستعملن مستحضراً يحتوي 50 مِكروغرام أو أكثر من الإستروجين لاجتناب فقدان النجاعة الناجمة عن زيادة استقلاب الإستروجين (التخلص من النـــزف الاختراقي هو دليل على كفاية الجرعة).

اختيار التَوليفَة الإستروجينية البروجستوجينية
choice of oestrogen - progestogen combination

ثمة خيار واسع من المستحضرات:

- *مستحضرات منخفضة الإستروجين* (20 مِكروغرام) مع المنخفضة البروجستوجين، مثل لوسترين 20 (Loestrin 20)، ميرسيلون (Mercilon)، فيموديت (Femodette).
- *مستحضرات منخفضة الإستروجين* مع المرتفعة البروجستوجين، مثل أوفران 30 (Ovran 30)، إوجينون 30

---

14 Guillebaud J 1989 The pill. Oxford University Press. A general reference for all practical aspects of use.

.(Eugynon 30)

• *مستحضرات مرتفعة الإستروجين* (50 مكروغرام) مع المنخفضة البروجستوجين أو المرتفعة البروجستوجين مثل أوفران Ovran والنورينيل-1 norinyl-1.

يجب وصف الهرمون بجرعة إجمالية منخفضة عموماً بحيث تكون ملائمة (ضبط جيد للدورة وتأثيرات جانبية صغرى)، ويجب البدء بالمستحضر الأول الذي ذكر قبل قليل، لتمييز أن المطاوعة التـي تُعد هامّة خصوصاً بجرعة 20 مكروغرام.

مشكلات شائعة Common problems

الحبة الفائتة Missed pill: يشير التالي إلى الحبة المشتركة (راجع لاحقاً من أجل حبة البروجستيرون فقط).

• إذا تَّم تذكّر الجرعة المحذوفة omitted خلال 12 ساعة فيجب أخذها فوراً وتؤخذ الجرعة التالية في زمنها المعتاد.

• إذا انقضى أكثر من 12 ساعة، يتبع الإجراء نفسه المذكور سابقاً ولكن يجب إضافة استعمال منع الحمل العازل لمدة سبعة أيام (أو الامتناع). حيث يعود التأثير المُحصن لمخاط عنق الرحم خلال 48 ساعة، ويُحتاج لمدة سبعة أيام لضمان التثبيط الفعال للإباضة الذي يمكن أن يبتدئ بالحبة الفائتة[15].

وقد ترتبك المرأة بسبب التدبير الذي يتضمن أخذ الحبة كل يوم (الحبوب الوهمية) وستحتاج إلى النصيحة.

انزعاج الأمعاء الداخل Intercurrent gut upset. إذا تقيأت المريضة الجرعة؛ أو إذا حدث القيء بعد ثلاث ساعات من تناول الحبة فيجب التصرف وكأن الحبة قد فاتتها (أعلاه). يمتص الهرمون بسرعة ولكن في حالة الإسهال الوخيم فقط قد تتداخل بدرجة هامة مع النجاعة[16]. ولكن في حال وجود الشك، من الحكمة استعمال طريقة العازل لمدة سبعة أيام بعد النائبة Episode.

[15] إذا كانت هذه الأيام السبعة في البداية الروتينية المقصودة للأيام خالية من الحبوب، فإن الدورة التالية يجب أن تتبع بدون فجوة، ولذا يتأخر الحيض لمدة شهر (رابطة تنظيم الأسرة Family Planning Association).

[16] Orme M et al 1991 Unintended pregnancies and contraceptive use. British Medical Journal 302:789.

تبديل المستحضر Changing preparation. إذا كانت المرأة غير سعيدة بمستحضر ما فقد تبدله بمستحضر آخر يحتوي جرعة مختلفة من الإستروجين و/أو البروجستيرون. يجب البدء بالمستحضر الجديد في اليوم الذي تنتهي فيه من الدورة بالمستحضر السابق. إذا جرى ذلك فلا يوجد اختطار لحدوث الحمل.

النــزف الاختراقي Break-through bleeding (نزف بالأيام التـي تؤخذ فيها الحبة الفعّالة) يمكن أن يعنـي ذلك تَطلُّب جرعة أعلى من الإستروجين أو البروجستيرون. يلاحظ بأن الحبوب الفائتة أو المتأخرة، التآثر الدوائي (راجعه) أو العدوى المنقولة جنسياً مثل الناجمة عن المتدثرة Chlamydia، قد تسبب أيضاً نزفاً اختراقياً.

منع الحمل المقتصر على البروجستوجين
PROGESTOGEN – ONLY CONTRACEPTION

يؤخذ المستحضر الفموي the oral formulation ("الحبة الصغيرة") كل يوم، يجب أخذها في الوقت نفسه كل يوم (خلال 3 ساعات). إن حبة منع الحمل التـي تقتصر على البروجستوجين أقل فعالية ولكنها أكثر أماناً (إذ لا تأثير لها على تخثر الدم) من المستحضرات المشتركة.

الغرسات تحت الجلد subdermal implantation التـي تطلق الهرمون ما زالت قيد الاستعمال؛ يمكن نزعها جراحياً في حال تطور التأثيرات الضائرة أو الرغبة في الحمل. تحتوي العيدان المرنة flexible rod على سبيل المثال الإيتونورجيستريل etonorgestrel (إمبلانتون Implanton) وتغرز في السطح السفلي من الذراع العلوي وتحقق منع الحمل لمدة ثلاث سنوات (سنتين عند النساء المصابات بفرط الوزن بسبب التراكيز الدموية المنخفضة لديهن). يجب نزع العيدان بعد انقضاء مدة الفعالية.

البروجستوجين داخل العضل Intramuscular progestogen. تُعادل الحُقْنَةُ المَدْخَرِيَّة بنجاعتها الحبوب المُشْتَرَكَة لمدة 3 أشهر وتُعَد بديلاً عنها. وتعمل على تثبيط الإباضة، وتجعل مخاط عنق الرحم أيضاً غير نفوذ للنطاف.

إن منع الحمل المقتصر على البروجستوجين ملائم ولاسيما

عند النساء اللواتـي لديهن مانع مطلق لاستعمال الإستروجين، مثل وجود سوابق الانصمام الخثاري، عند المدخنات بعمر أكثر من 35 عاماً (اللواتـي يرفضن الإقلاع عنه)، وعند المصابات بالسكري. لا يعَدُّ فرط ضغط الدم مانع استعمال مطلق لمعظم الحبوب المركبة الفعّالة إذ توجد نسبة من النساء المصابات بفرط ضغط الدم المعتمد على الإستروجين (وغالباً ما يكون لدى مثل هؤلاء النساء فرط ضغط الدم سوياً حتـى يتعرضن لمستويات متزايدة من الإستروجين). يستعمل من قبل النساء المُرضعات حيث يتداخل مع اللبن بدرجة أقل من الحبوب المُشتَرَكَة.

إن المدى المسموح للجرعة *الفموية الفائتة* missed oral dose أقل مما هو في الحبوب المشتركة. فإذا تأخرت الجرعة أكثر من ثلاث ساعات فيجب أخذها فوراً وتستعمل طريقة الحائل barrier method لمدة سبعة أيام. أما في حالة القيء، أو الإسهال الوخيم، أو تناول الدواء المحرض للإنزيم فيكون التصرف مماثلاً لما سبق.

يقوم النـزف الرحمي التائه erratic بتحديد هام لاستعمال الحبوب المقتصرة على البروجستوجين إذ تكرهها العديد من النساء كراهية مفهومة. قد لا يوجد نزف لأشهر أو قد يوجد نزف متواتر وغير منتظم. قد يكون الحمل المنتبذ ectopic pregnancy أكثر تواتراً بسبب البيضة المخصبة التـي تحتجز في البوق fallopian tube المخمد وظيفياً. تعد التأثيرات الضائرة الأخرى عموماً أقل من الحبوب المشتركة (لا يتأثر تخثر الدم). تتضارب المعطيات حول سرطان الثدي لكنها مطمئنة بدرجة عالية. وتحدث كيسات المبيض أكثر عند مستعملات الحبوب البروجستوجينية التركيب فقط.

تتضمن المركبات البروجستوجينية الفموية المستعملة: النورجيستريـل، الليفونورجيستريـل، الإيثيـنوديول، النورايثيستيرون، الديزوجيستريل (مثل: نوريدي Noriday، مكرونور Micronor، فيمولين Femulen)، ميدروكسي بروجستيرون (ديبو - بروفيرا Depo – provera) (العمر النصفي 28 ساعة) وهو ذو إطلاق مستمر (مستعلق مائي aqueous suspension) يعطى حقناً عميقاً داخل العضل كل ثلاثة أشهر. عندما يحقن ما بين اليوم الأول والخامس من الدورة الحيضية، فإن منع الحمل يبدأ مباشرة. إما إذا أعطي بعد اليوم الخامس، فإن ذلك يتطلب استعمال منع الحمل الحائلي لمدة سبعة أيام. يمكن البدء بالديبو بروفيرا في خلال الأيام الخمسة الأولى من الولادة أو الإجهاض؛ إن البدء المباشر بعد الولادة قد يسبب نزفاً ثقيلاً، ولذا فالانتظار حتـى الأسبوع السادس بعد الولادة هو الأفضل.

يُفرغ *الميدروكسي بروجستيرون أسيتات* ومستقلباته في لبن الثدي، لذا يجب الانتظار حتـى الأسبوع السادس من الولادة عند النساء المرضعات قبل البدء بالديبو بروفيرا عندها يصبح الجهاز الإنزيمي عند الرضيع أكثر نضجاً. يعَدُّ النوريثيستيرون إينننتات 200 ميلي غرام (نوريستيرات Noristerat) أقصر فعلاً من الديبو بروفيرا، أي ثمانية أسابيع، ويستعمل لمنع الحمل بعد إعطاء لقاح الحصبة الألمانية rubella، وحتـى يبدأ أثر استئصال الأسهر vasectomy عند القرين. يمكن استعماله لمدة طويلة ولكن لنساء محددات فقط.

منع الحمل التالي للجماع (صباحاً بعد الحبة)[17] ومنع الحمل التداركي

POSTCOITAL (morning after pill) **AND EMERGENCY CONTRACEPTION**

إن الاختطار الإجمالي للحمل التالي لاتصال وحيد غير مُحصّن في أي يوم في الدورة الحيضية هو حوالي 2 – 4%. يكون الاختطار من فعل وحيد أعلى (20 – 30%) في الأيام قبل الإباضة وبعدها مباشرة. يمكن التوقي من الحمل قبل الانغراس بعرقلة الترتيبات الهرمونية الطبيعية؛ قد يكون طَرز فعلها بتأخير الإباضة أو منعها أو الوقاية من انغراس البيضة المخصبة.

قد يكون منع الحمل التالي للجماع ناجحاً حتـى *72 ساعة* بعد فعل وحيد من الاتصال غير المحصن. تتضمّن الطريقة الشائعة أخذ حبة واحدة من الليفونورجيستريل 750 مكروغرام (ليفونيل 2: Levonelle 2) حالما يمكن ذلك بعد الاتصال ثم تؤخذ الحبة الثانية بعد 12 ساعة (لكن ليس بعد

[17] المثل الشعبـي الذي يُضلّل النساء (راجع النص أدناه).

تجاوز أكثر من 16 ساعة)[18]. يعَدُ القيء بهذا التدبير نادراً، ولكن إذا حدث في خلال ثلاث ساعات بعد أي جرعة يجب أخذ قرص آخر مباشرة. وهو متاح "دون وصفة طبية" over the counter. يعطى مثلاً دون وصفة، في المملكة المتحدة من قبل الصيادلة المتدربين.

إذا كان الحمل موجوداً فلن تسبب المعالجة إجهاضاً، وتوحي البينات بأنها لن تؤذي الجنين. ولا ترخص الإجراءات باستعمال هذا الأسلوب لأكثر من دورة واحدة.

التآثر الدوائي مع موانعِ الحمل الستيرويدية
DRUG INTERACTION WITH STEROID CONTRACEPTIVES

تستعمل الآن الجرعات الفعّالة الأدنى بصفة خاصة وهناك فرق قليل بين النجاح والفشل إذا حدث اضطراب في الامتصاص، التوزع والاستقلاب. يجب مراقبة أي دواء إضافي قيد التناول على نحو حاسم خشية نقص النجاعة.

التحريض الإنزيمي Enzyme induction إن الريفامبيسين rifampicin *والريفابوتين* من المحرضات لإنزيمات الاستقلاب الدوائي الكبدي. إن المثال الكلاسيكي لفشل المعالجة بالحبوب المركبة هو النــزف الاختراقي والحمل عند النساء الفتيات المعالجات بالريفامبيسين في حال السل، أو التهاب السحايا لاستئصال حالة الحملة. ينجم عن تعزيز استقلاب الستيرويدات فشل مانع الحمل. تسبب مضُادات الصرع (الفنيتوين والكربامازبين ولكن ليس فالبروات الصوديوم) اختطاراً مشابهاً. تُشكِّل جميع الأدوية التــي تحرض الإنزيمات الكبدية في الحقيقة (راجع الفصل 7) سواء أكانت موصوفة أم أعطيت ذاتياً (الكحول، تدخين التبغ) اختطاراً على نجاعة مانع الحمل ويجب أن تراجع الوصفة بأسلوب نوعي لدراسة تأثيرها. لقد حدثت الحمول عند النساء اللواتــي أخذن مانع الحمل وشرعن بدواء مضاد للصرع وقد أُدين الأطباء (من أجل الإهمال) في المحكمة.

مضادات المكروبات الواسعة الطيف Broad spectrum antimicrobials، تنقص مضادات المكروبات الواسعة الطيف مثل الأمبيسلين Ampicillin، والدوكسي سيكلين Doxycycline نجاعة مانعات الحمل الفموية المشتركة بإنقاصها النبيت الجرثومي الذي يستقلب الايثينيل ايستراديول في الأمعاء الغليظة ويجعلها متوفرة لعودة الدورة recycling. يجب أخذ تدابير منع الحمل الإضافية الأخرى خلال المساق *القصير* للمعالجة بمضاد المكروبات ولمدة سبعة أيام بعد ذلك. عندما يكون المساق العلاجي طويلاً، أي أكثر من 3 أسابيع فإن الجرثوم يمتلك الزمن للشفاء عبر تطوير المقاومة وتكون الاحتياطات الإضافية غير ضرورية بعد انقضاء أسبوعين كاملين.

الأسلوب الوطائي النخامي لمنع الحمل
HYPOTHALAMIC/PITUITARY HORMONE APPROACH TO CONTRACEPTION

(راجع الغونادوريلين).

طرق أخرى لمنع الحمل
OTHER METHODS OF CONTRACEPTION

اللوالب الرحمية النحاسية copper intrauterine devices *تستعمل* كثيراً، وهي ذات فعالية عالية (أكثر من 99% لمدة سنة واحدة) لخمس سنين أو عشر سنين أحياناً. وهذه الطريقة ذات فائدة ولاسيّما عند النساء فوق الأربعين عاماً عندما تصبح الأنْدرُوجينات في مانعات الحمل الفموية ممنوعة الاستعمال تدريجياً وكذلك قد يستعمل اللولب عند النساء في خلال مرحلة الإياس. يقي اللولب من انغراس البيضة المخصبة، ويمتلك تأثيراً إضافياً مضاداً للإخصاب الناجم عن تعزيز التأثير السمي لأيونات النحاس على الأعراس gametes.

النوربلانت Norplant يتألف من ست كبسولات من السيليكون المرن flexible silicone capsules غير القابل للتدرك الحيوي nonbiodegradable، الذي يطلق ليفونورجيستريل بمعدل 30 مِكروغرام في اليوم على مدى خمس سنين. لم يعد هذا المستحضر متاحاً ولكن الغرسات التــي طبِّقت عند بعض النساء قد يحافظ عليها حتــى عام 2004. ويفضل الآن استعمال العود المفرد single rod القصير

[18] يقي الليفورنوجيستريل من حوالي 95% من الحمولات المتوقعة إذا أُخذ خلال 24 ساعة، ومن حوالي 85% إذا أُخذ خلال 48 ساعة ومن حوالي 58% إذا أُخذ خلال 72 ساعة. (Grimes D et al 1998 Lancet 352: 428 – 433).

الأجل (2–3 أعوام) الذي يحتوي إيتونوجيستريل (Implanon).

المستحضرات المهبلية vaginal preparations المُستعملة لأجل إيقاف النطاف، أو قتلها (مبيد النطاف spermicide)، تستعمل لإضافة المأمونية safety لمختلف موانعُ الحمل الميكانيكية. لا يعول على هذه المستحضرات كثيراً وينبغي استعمالها وَحْدَها فقط في حالة الطوارئ. تضم المواد المستعملة النونواكزينول nonoxinols (مواد فاعلة بالسطح surfactants تبدل نفوذية الغشاء البروتينـي الشحمي للنطاف) على شكل فرزجة pessary أو هلامة gel أو رغوة.

المزلقات lubricants ذات الأساس الزيتـي تسبب فشل العازل الذكري المطاطي rubber condom والعازل الأنثوي المانع للحمل diaphragms؛ تغسل العديد من "المزلقات" بسهولة مثل كريمات الأيدي وكريمات الطفل الرضيع، ولكن لا يحدث ذلك بالمزلقات ذات الأساس الزيتـي. إن الجهائز devices المانعة للحمل المصنوعة من البولي يوريتان polyurethane مثل العازل الأنثوي (فيميدون femidon)، لا تؤثر كثيراً.

علاقة اختطار منع الحمل مع منافعه
RISK OF CONTRACEPTION IN RELATION TO BENEFIT

إن معدل الوفيات الناجمة عن تناول حبوب منع الحمل الفموية أقل من تلك الناجمة عن لعب الكريكيت cricket أو كرة القدم (في بريطانيا) وأقل بكثير من تلك الناجمة عن السباحة (750 رجل و250 امرأة سنوياً في بريطانيا). قد يتوقع من سائق السيارة أن يقبل بالمستشفى مرة كل عشرين عاماً نتيجة حادث طريق. بالمقابل يجب على المرأة أن تستعمل موانعُ الحمل الفموية لمدة 2000 عام حتـى تتعرض لفرصة مشابهة تعزى إلى نائبة خُثارية Thrombotic episode.

إن أي خطرٌ فردي لموانعُ الحمل الفموية يجب أن يقارن مع منافعها، ليس على الفرد فقط بل أيضاً على المجتمع، وهي على سبيل المثال إجهاض جنائي ومرض ذاتياً أقل، إنجاب غير مرغوب للأطفال أقل، تخفيف سرعة ازدياد السكان العالمي مع التقليل من الجوع والبؤس.

الملخص
• تستعمل الهرمونات النُخاميّة المتعددة والعوامل المطلقة الوطائية في التشخيص أو العلاج.
• يستعمل الفازوبرسين (كهرمون مضاد للإدرار البولي) من أجل التأثير المضيق للأوعية (في معالجة دوالي المريء) ومن أجل الفعل المضاد لإدرار البول.
• يتضمن الاستعمال العلاجي الرئيسي للهرمونات النُخاميّة هرمون النمو (النُخاميّة الأمامية) وللنخامة الخلفية: الأوكسيتوسين والفازوبرسين.
• يتضمن التداخل العلاجي الرئيسي للمحور الوطائي النخامي العضو المستهدف ضبط الهُرْمونات التَّناسُليّة، ولاسيما عند النساء.
• يستعمل كبت إنتاج الاستروجين و/أو الأندرُوجين في معالجة الأورام التـي تتنبه بها: مثل أورام الثدي وأورام البروستاتة.
• تتضمّن المعالجة عند النساء كبت الإباضة (موانعُ الحمل)، تنبيه الإباضة (معالجة العقم) أو محاكاة الوظيفة الصماوية المبيضية (المعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس HRT).

منع الحمل الذكري (المجموعي)
MALE CONTRACEPTION (systemic)

قد يكبت الإنطاف spermatogenesis من خلال التداخل مع:

- التحكم الصماوي خارج الغُدَدِ التَّناسُليَّة، مثل المحور الوِطائيُّ /النُخاميّ/ الغُدّي التَّناسُلي.
- الفعل المباشر على إنطاف الغُدَّة التَّناسُليَّة
- اللقاحات المُنتجة لأضداد النطاف.

يتضمن هذا الأسلوب إعطاء الأنْدرُوجين أو توليفة من الأنْدرُوجين مع الدانازول، أو البروجستيرون، أو الإستروجين، أو الغونادوريلين كذلك.

يعَدُّ العازل الذكري واستئصال الأسهر أسلوبين شائعي الاستعمال كموانعُ حمل ذكرية في الممارسة.

الاضطرابات الحيضية Menstrual disorders

الضهَى Amenorrhea، الأولي أو الثانوي يتطلب تشخيصاً من قبل اختصاصي الغُدَد الصم. أما عندما يكون السبب فشل الإنتاج الهرمونـي، فتستطب المعالجة بالإعاضة الدورية.

غزارة الطمث Menorrhagia قد تتصاحب مع دورات إباضية ولا إباضية. ولابدَّ من تمييزها عن الحيض في كل دورة. تشير الدورات المبيضية الإباضية إلى دورات حيضية منتظمة بينما تؤدي الدورات اللاإباضية إلى حيض غير منتظم، أو إلى ضَهَى Amenorrhea وخيم. يعَدُ هذا التمييز حاسماً في التدبير العلاجي. وتشير الدورات الإباضية واللاإباضية إلى فقدانٍ مفرطٍ للحيض عند غياب الشذوذات الأخرى؛ والتــي تدعى النـــزف الرحمي الناجم عن سوء الوظيفة. لا تسبب الاضطرابات الصماوية فقداناً مفرطاً للحيض، وتستثنـــى من ذلك العواقب الصماوية لعدم الإباضة. تعدُ اضطرابات الإرقاء من الأسباب النادرة لغزارة الطمث. إن فقر الدم بعوز الحديد هو أحد عواقب الفقدان الحيضي المفرط. إن غزارة الطمث هي السبب الأشيع لفقر الدم الناجم عن عوز الحديد في العالم الغربـــي.

إما أن تكون المعالجة الطبية لغزارة الطمث معالجة هرمونية أو غير هرمونية. فعندما لا يوجد عيب هرمونـــي فإن استعمال المعالجة الهرمونية لا يصحح الاضطراب المستبطن لكن ذلك يفرض مجرد ضبط خارجي للدورة. يعَدُ تضبيط الدورة عند العديد من النساء قضية هامة مثل درجة غزارة الطمث.

ثمة خطان رئيسيان لمعالجة غزارة الطمث المتصاحب مع الدورات الإباضية هما *المعالجة غير الهرمونية*، *حمض الترانيكساميك tranexamic acid* (مضاد لحل الفبرين) ودواء مضاد للالتهاب لا ستيرويدي مثل *حمض ميفيناميك mefenamic acid* 500 ميلي غرام عندما يصبح فقدان الدم غزيراً، يتبع بحوالي 250 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً. لقد ظهرت فعالية هذه المعالجات من خلال التجارب المُعَشّاة، وتقريرٌ عن مراجعة المعالجة المجموعية. ينقص حمض الترانيكساميك من الفقدان الحيضي بحوالي النصف أما الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية فتنقصه بحوالي الثلث. يمتلك هذان الدواءان ميزة إمكانية أخذ الدواء خلال الحيض نفسه وهما مفيدان ولاسيما عند النساء اللواتـــي لا يحتجن منع الحمل أو لا يرغبن باستعمال معالجة هرمونية. تمتلك هذه الأدوية قيمة علاجية لفقد الدم الحيضي المفرط المُصاحب لاستعمال اللوالب المانعة الرحمية للحمل.

يجب أن ينظر إلى المعالجة *الهرمونية* أيضاً كاختيار علاجي ثالث فقط عند النساء اللواتـــي لا يحتجن لمنع الحمل كغرض موازٍ. أما المركبات البروجستيرونية فهي فعّالة فقط إذا أعطيت لمدة 21 يوماً في كل دورة. تفيد حبوب منع الحمل المشتركة في النـــزف اللاإباضي الذي يوهم بوجود الدورة. يُدافع عن استعمال الجهاز المطلق لليفونورجيستريل داخل الرحم (ميرينا Mirena) كبديل عن الجراحة[19].

زمن الحيض THE TIMING OF MENSTRUATION

توجد أحياناً أسباب ضاغطة Pressing reasons للوقاية من الحيض في زمنه الطبيعي، ولكن يتضح تعذر إجراء ذلك في اللحظة الأخيرة.

تأخير الحيض Menstruation can be postponed يمكن تأخير الحَيْض بالإعطاء الفموي للنوريثيستيرون 5 ملغ ثلاث مرات يومياً، الذي يبدأ قبل ثلاثة أيام من البدء المتوقع؛ يحدث النـــزف بعد 2 – 3 أيام من السحب. تستطيع النساء اللواتـــي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية المركبة (لديهن 7 أيام استراحة دون حبوب) أن يتابعن ببساطة بالحبوب الفعَّالة التـــي توقف الحَيْض بصفة طبيعية لمدة 7 أيام.

على الرغم من عدم وجود بينة على الضرر الذي يلي مثل تلك المناورات فمن الواضح أنه من غير الحكمة ممارستها كثيراً.

---

[19] اختبرت دراستان تأثير تقديم هذه المعالجة للنساء اللواتـــي ينتظرن دورهن في استئصال الرحم. قُدمّت المعالجة لحوالي 50 امرأة في الدراسة الأولى، وانسحبت 82% (50/41) من النساء من قائمة الانتظار نتيجة لذلك (بارينغتون وبون – سمبكن 1997، المجلة البريطانية للتوليد والأمراض النسائية 104 ,614 – 616). تبين بدراسة قام بها لاهاتيمناك وزملاؤه (نشرت في المجلة الطبية البريطانية عام 1998 العدد 316 صفحة – 1126 1122) باختيار عينة عشوائية من النساء من قوائم الانتظار لمتابعة التدبير الحالي أو لاستعمال الجهاز المطلق لليفونورجيسترل داخل الرحم؛ ألغيت الجراحة عند 64% من النساء اللواتـــي استعملن هذا النظام بالمقارنة مع 14% من النساء اللواتـــي لم يستعملن هذا الجهاز.

لاحظ بأن هذا الاستعمال للبروجستيرون يجب أن لا يتم في حال وجود احتمال للحمل.

انتباذ بطانة الرحم Endometriosis. تركزت المعالجات الطبية لانتباذ بطانة الرحم Endometriosis على التبديل الهرمونـــي للدورة الحيضية بمحاولة لإحداث حمل كاذب أو الطمث الكاذب أو اللاإباضة المزمنة. يعتقد بأن هذه الحالات تضعف الوسط المثالي لنمو بطانة الرحم وصيانتها ولامتداد غرسات انتباذ بطانة الرحم. يسبب *الدانازول* 600 – 800 ميلي غرام يومياً عدم الإباضة من خلال الزيادة المفاجئة لإفراز الهرمون المُلَوْتِن في منتصف الدورة، تثبيط العديد من الإنزيمات في السبيل الستيرويدي المنشأ steroidogenic، وزيادة تراكيز التستوستيرون الحر في المصل.

يسبب *الميدروكسي بروجستيرون* تساقط النسيج البطانـــي الرحمي، مع ضمور نهائي. تحدث التأثيرات الضائرة بالجرعة المنخفضة (20 – 30 ميلي غرام) أو العالية (100 ميلي غرام/ يوم) وتتضمن النـــزف الرحمي الشاذ، الغثيان، مضض الثدي، واحتباس السوائل والاكتئاب. تزول هذه التأثيرات الضائرة بعد إيقاف الدواء. *جيسترينون Gestrinone* 5 – 10 ملغ/ أسبوع هو ستيرويد مضاد بروجيستروني يسبب انحطاطاً في تراكيز مُسْتَقْبِلاَت الإستروجين والبروجستيرون، وانحطاطاً بنسبة 50% في التراكيز المصلية للايستراديول. تتضمن التأثيرات الجانبية الأنْدرُوجينية الصوت العميق، والزبب (كثرة الشعر) والضخامة البظرية وهي تأثيرات ممكنة متعذرة العكس.

تحرض التوليفة المكونة من الإستروجين والبروجستيرون حملاً كاذباً هرمونياً. يستعمل مانع الحمل الفموي المستمر أو الدوري (21 حبة فعّالة متبوعة بالدواء الغُفْل لمدة 7 أيام). إن هذين التدبيرين فعالان. ويعَدُ الضَهَى الناجم عن الاستعمال المستمر ميزة عند النساء المصابات بعسر الطمث. تنقص ناهضات الهرمون المطلق لمُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة *GnRH* إفراز الهرمون المنبه للجريب، وإفراز الهرمون الملوتن مما ينجم عن ذلك قصور الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة مع نقص مُوَجِّهَة الغُدَدِ التَّناسُلِيَّة، وضمور بطانة الرحم والضهي amenorrhea. يعطى GnRH داخل الأنف أو تحت الجلد أو داخل العضل، مع تواتر إعطاء مرتين باليوم كل ثلاثة أشهر. تتضمن التأثيرات الجانبية أعراضاً من نمط أعراض الإياس menopausal لنقص إستروجين الدم Hypoestrogenism (مثل النـــزف المهبلي العابر، هبات الحرارة أي البيغ – Flushes–، الجفاف المهبلي) ويمكن الوقاية من ذلك بالإعطاء المتواقت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT بجرعات ملائمة للمرحلة التالية للإياس postmenopausal.

على الرغم من توجيه معالجات انتباذ بطانة الرحم نحو الغرسات نفسها، فإنه يمكن معالجة الأعراض مباشرة. غالباً ما تستعمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID مثل الديكلوفيناك، الإيبوبروفين، حمض الميفاناميك لتفريج الألم المرافق لانتباذ بطانة الرحم. تعدُ هذه الأدوية الخط العلاجي الأول عند النساء المصابات بألم حوضي الذي لم يثبت بأنه ناجم عن انتباذ بطانة الرحم.

عسرة الطمث Dysmenorrhoea تنجم عسرة الطمث عن تقلص رحمي ناجم عن زيادة البروستاغلاندينات في الرحم خلال الدورات الإباضية. يمكن معالجتها بكبت الإباضة (باستعمال الحبوب المشتركة أو النوريثيستيرون)؛ أيضاً باستعمال مثبطات تخليق البروستاغلاندينات مثل الأسبرين، الإندوميثاسين، النابروكسين. قد يُحتاج لإعطاء مسكن مثبط لتخليق البروستاغلاندين (NSAID) أي إعطاء أحد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية قبل عدة أيام من الحيض أو فقط في زمن الألم.

مُتلازِمَة التوتر السابق للحيض Premenstrual tension syndrome قد تنجم هذه المتلازمة عن فقدان التوازن الإفرازي الطبيعي للإستروجين والبروجستيرون لكن ما زالت معرفة هذه المتلازمة غير دقيقة. قد تكون العوامل النفسية الاجتماعية هامة. وتعدُّ تأثيرات الغفل قوية. ليس من الضروري أن تكون الأدوية هي المعالجات المفضلة. ثمّة بيّنات معها وبينات ضدها:

- *تقييد الملح والسوائل إضافة إلى المدر التيازيدي* في النصف الثانـــي من الدورة الحيضية حيث توحي الأعراض باحتباس السوائل.

• *بيريدكسين Pyridoxine* (فيتامين B_6، تميم الإنزيم): يعطى 100 ميلي غرام/يومياً عن طريق الفم (ليس أكثر) ولمدة ثلاثة أشهر ويتخلى عنها إذا لم تكن هناك منفعة. قد تساعد في الاكتئاب والهيوجية بصفة خاصة.
• تَوليفَة موانعُ الحَمْلِ الفَمَويُّ الإستروجينية- البروجستوجينية.
• البروموكريبتين، لاسيّما في حال وجود ألم في الثدي.
• مثبط تخليق بروستاغلاندين، مثل حمض الميفيناميك.

ألم الثدي الدوري Cyclical breast pain. قد يستجيب ألم الثدي عندما يكون وخيماً للاستعمال المستمر لحمض غامولينيك Gamolenic acid (إيفاماست Efamast) فموياً؛ هو حمض دهنـــي لا مشبع من أجل أغشية الخلية (المريضات اللواتـــي لديهن تراكيز منخفضة)؛ قد يفعل بإنقاص القبط الخلوي للبرولاكتين والهُرْمونات المبيضية. قد يساعد أيضاً البروموكريبتن والدانازول.

عضل الرحم Myometrium

الأدوية المعجلة للولادة oxytocics تُعجل الولادة والبروستاغلاندنيات تُحرِّض التقلصات الرحمية. تستعمل هذه الأدوية لتحريض الإجهاض، لتسريع المخاض، ولتصغير فقدان الدم من مقر المشيمة.

معجلات الولادة OXYTOCICS

أُوكْسيتُوسين Oxytocin هو ببتيد هرمونـــي من الغدة النُّخاميَّة الخلفية. ينبه التقلصات الرحمية عند الحامل التـــي تصبح أكثر حساسية في أوانها (عند الولادة). يمكن للمريضات المصابات بمرض في النُّخاميَّة الخلفية (البوالة التَفِهَة diabetes insipidus) أن يخضعن لمخاض طبيعي.

يطلق الأُوكْسِيتُوسين بأسلوب انعكاسي من النُّخاميَّة بعد عملية الرضاعة (يطلق أيضاً بالتنبيه اليدوي للحلمة) وغالباً ما يسبب تقلصاً مباشراً للظهارة العضلية في الثدي؛ يمكن استعماله لتعزيز قذف اللبن (بخاخ أنفي). له تأثير سريري آخر هام على ضغط الدم، إذ يمكن للجرعة المفرطة منه أن تنقص ضغط الدم.

إن *الأُوكْسِيتُوسين التخليقي* (سينتوسينون syntocinon) هو منتج طبيعي نقي وليس ملوثاً بالفازوبرسين كالمنتج الطبيعي الذي أصبح مُهملاً obsolete.

يستعمل الأُوكْسِيتُوسين داخل الوريد لتحريض المخاض ومن أجل عطالة inertia الرحم أحياناً أو النـــزف أو خلال الإجهاض. غالباً ما يسبب تقلصات رحمية نظمية مع الارتخاء فيما بينها، أي إنه يقلد نشاط الرحم الطبيعي. ويتطلب قرار استعمال الأُوكْسيتُوسين مهارة خاصة.

إن عمر الأُوكْسِيتُوسين النصفي هو 6 دقائق، ويعطى تسريباً داخل الوريد باستعمال مضخة (راجع أعلاه)؛ يجب أن يُشرف عليه أثناء إعطائه إشرافاً وثيقاً وتصحح الجرعة بحسب النتائج، إذ قد تسبب الجرعة المفرطة تكززاً رحمياً وأحياناً تمزقاً رحمياً، لذا يتطلب الرعاية القصوى.

يمتلك الأُوكْسِيتُوسين بنية قريبة من الفازوبرسين وليس من المفاجئ أن يمتلك كذلك نشاطاً مضاداً لإدرار البول (راجع أعلاه). قد يحدث تسمم مائي وخيم بالتسريب الوريدي المطول ولاسيما عندما يترافق مع إعطاء سوائل كبيرة الحجم. ويبدو أن تصاحب الأُوكْسِيتُوسين مع اليرقان الوليدي ناجم عن هشاشة الكرية الحمراء التـــي تسبب انحلالاً دموياً.

يعطى الإرغوت القلوانـــي، أي *أرغومتريـــن ergometrine* بدلاً من الأكسيتوسين كمعالجة أولية للنـــزف بعد الوضع.

الأرغومترين Ergometrine يستعمل لتقليص الرحم. وهو ناهض للمُسْتَقْبِلاَت الأدرينية ومُسْتَقْبِلاَت الدوبامين، ويفعل مباشرة بعد حقنه داخل الوريد. ينبه الرحم في جميع الأزمنة، ولكنه أكثر حساسية في الحمل المتأخر (راجع أيضاً الأرغومترين، الفصل 17).

يختلف الأرغومترين والأُوكْسِيتُوسين في أفعالهما على الرحم. إذ ينتج عن الجرعات المعتدلة من الأُوكْسِيتُوسين تقلصات معممة بطيئة متداخلة مع ارتخاء كامل؛ يسبب الأرغومترين تقلصات أسرع متداخلة مع تقلص توتري. تسبب الجرعات العالية من كلا المادتين تقلصاً توترياً مستمراً. ويلاحظ أن الأُوكْسِيتُوسين أكثر ملاءمة لتحريض المخاض،

بينما يستعمل الأرغومترين للوقاية من النــزف بعد الوضع ولمعالجته، وينقص وقوع النــزف بالاستعمال الوقائي الروتينـــي (عموماً داخل العضل).

ثمّة ميزات لمزيج الأُوكْسيتُوسين والأرغومترين (سينتوميترين syntometrine).

البروستاغلانديات PROSTAGLANDINS

(راجـــع الفصل 15 من أجـــل الوصف العـــام للبروستاغلانديات).

تليِّن البروستاغلانديات عنق الرحم (بفعلها على الكولاجين) وتمتلك تأثيراً قوياً معجلاً للولادة وتتضمن:

الدينوبروست Dinoprost (بروستاغلاندين $F_2\alpha$، $PGF_2\alpha$) (بروستين F2 ألفا) **والدينوبروستون Dinoprostone** (بروستاغلاندين E_2، PGE_2) (بروستين E2). تستعمل لتحريض المخاض ولإنهاء الحمل بما فيها الإجهاض الفائت أو الجزئي وفي معالجة الرحى عُدارية الشكل hydatidiform mole؛ تعطى حقناً داخل السلوي (amniotic) أو خارجه، أو كأقراص مهبلية أو هلامة داخل عنق الرحم، داخل الوريد أو فموياً. يتطلب استعمالها الفعال والمأمون (بما في ذلك اختيار طريق الإدخال) مهارة خاصة.

تتضمن *التأثيرات الضائرة* القيء، الإسهال، الصداع، الحمى والتفاعل النسيجي الموضعي.

جيميبروست Gemeprost (مضاهئ بروستاغلاندين E_1 (سيرفاجيم Cervagem) يستعمل داخل المهبل فيسبب تلين عنق الرحم قبل الإجراءات الجراحية في الأثلوث الأول من الحمل، ويستعمل منفرداً من أجل الإجهاض أو مشركاً مع مركب مضاد بروجستيرونـــي (ميفيبروستون، راجع أعلاه).

الكربوبروست Carboprost (مضاهئ بروستاغلاندين $F_2\alpha$) يستعمل في النــزف بعد الوضع (المقاوم على الأرغومترين والأُوكْسيتُوسين) من أجل فعله المعجل للولادة. وهو ذو فعالية عالية. تتضمن تأثيراته الضائرة، فرط ضغط الدم، الربو والوذمة الرئوية.

تحريض الإجهاض INDUCTION OF ABORTION

يعطى *Gemeprost* مهبلياً على شكل فرازج pessaries وهو البروستاغلاندين المفضل من أجل التحريض الطبـــي للإجهاض العلاجي المتأخر. ينضج Gemeprost عنق الرحم ويلينه قبل الإجهاض الجراحي ولاسيما عند الخرائس primigravida [أي اللواتـــي يحملن للمرة الأولى]. قد يعطى *الميزوبروستول* عن طريق الفم أو مهبلياً أو يعطى الجيميبروست gemeprost لتحريض الإجهاض الطبـــي (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يمكن أن يسهّل *الميفيبروستون Mifepriston* (راجع أعلاه) الذي يعطى قبل المعالجة الإجراء، من خلال تحسس الرحم على البروستاغلاندين وبذلك يحدث الإجهاض في زمن أقصر وبجرعة أقل من البروستاغلاندين.

تحريض المخاض وزيادته
INDUCTION AND AUGMENTATION OF LABOUR

يعطى *الأُوكْسيتُوسين* تسريباً وريدياً بطيئاً كما سيرد، متشاركاً عادة مع بضع السلى amniotomy، ومع *الدينوبروستون* على شكل أقراص مهبلية، وفرازج وهلامات مهبلية. قد يستعمل *الميفيبروستون* فموياً أو مهبلياً لتحريض المخاض (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة).

يوصي المعهد الوطنـــي للامتياز السريري في المملكة المتحدة بما يلي:

- يفضل الدينوبروستون عن الأُوكْسيتُوسين في تحريض المخاض عند النساء ذوات الأغشية السليمة بغُض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- إن الدينوبروستون أو الأُوكْسيتُوسين متعادلان في فعاليتهما في تحريض المخاض عند النساء المصابات بتمزق الأغشية بغض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- تفضل مستحضرات الدينوبروستون داخل المهبل عن المستحضرات التـــي تعطى داخل عنق الرحم؛
- يجب عدم البدء بالأُوكْسيتُوسين لمدة ست ساعات تالية لإعطاء البروستاغلانديات مهبلياً؛

• عندما يستعمل الأوكْسيتُوسين لتحريض المخاض، فإن الجرعة الموصى بها تسريباً وريدياً[20] في البداية هي – 0.002 0.001 وحدة/دقيقة تزاد على فترات أقلها 30 دقيقة حتى تصل لتراكيز أعظمية 3 – 4 كل 10 دقائق (0.012 وحدة/دقيقة غالباً ما تكون كافية)؛ والمعدل الموصى به هو 0.032 وحدة كل دقيقة (الجرعة الأعظمية المرخص باستعمالها 0.02 وحدة/دقيقة).

الوقاية والمعالجة من النـزف الرحمي

PREVENTION AND TREATMENT OF UTERINE HAEMORRHAGE

يمكن ضبط النـزف الناجم عن الإجهاض الناقص بالأرغومترين والأوكْسيتُوسين (سينتومترين) حقناً عضلياً. إنّ هذه التوليفة أكثر فعالية في الحمل الباكر مما لو أعطي كل دواء منفرداً.

يتضمن التدبير العلاجي الروتيني للمرحلة الثالثة للمخاض إعطاء الارغومترين 500 مِكروغرام مع الأوكْسيتُوسين 5 وحدات (سينتومترين) تعطى حقناً داخل العضل عند ولادة الكتف الأمامية أو بعد ولادة الطفل مباشرة. قد يعطى الأوكْسيتُوسين منفرداً حقناً داخل العضل في مُقَدِّماتُ الارْتعاج pre-eclampsia. تستعمل التدابير نفسها في معالجة النـزف بعد الوضع. قد تعطى الأدوية نفسها داخل الوريد من أجل النـزف الرحمي المفرط الناجم عن ونـى الرحم Uterine atony. إن كَرْبُوبْرُوسْت Carboprost هو الدواء البديل في حالات النـزف التي لا تستجيب للإرغومترين والأوكْسيتُوسين.

مرخيات الرحم UTERINE RELAXANTS

تُرخي ناهضات المُسْتَقْبِلاَت بيتا 2 الأدرينية الرحم وتعطى تسريباً داخل الوريد من قبل الأطباء المولدين *لتثبيط المخاض المبتسر* *premature labour*. نذكر منها الإيزوكسوبرين isoxosuprine، التيربوتالين Terbutalin، الريتوردين ritordine، السالبوتامول salbutamol. يتصاحب استعمالات هذه الأدوية بمضاعفات قلبية وعائية تضم تسرع القلب، نقص ضغط الدم. إن فشل البطين الأيسر الوخيم من الأمور التي يسهل شرحها، ولكنها أكثر تدميراً للمريضة أحياناً. ربما يكون من العوامل التحميل المفرط للسوائل (الناجم عن السواغ) وازدياد طلب القلب للأوكسجين من العوامل، ويكون الاختطار أعلى بوجود الحمل المتعدد، وجود مرض قلبي سابق أو عدوى أمومية maternal infection. لابدَّ من إعطاء ناهضة بيتا 2 مع حجم أدنى من السوائل المخففة بوساطة الدكستروز 5% (*ليس ملحيًا*)، باستعمال محقنة ذات مضخة.

أما الجرعة الأولية للريتوردين ritordine داخل الوريد فهي 50 مِكروغرام/دقيقة، تزداد تدريجياً بحسب الاستجابة لحوالي 50 مِكروغرام/دقيقة كل 10 دقائق حتى تتوقف التقلصات أو تصل سرعة القلب إلى 140 ضربة في الدقيقة؛ يستمر لمدة 12 – 18 ساعة بعد وقف التقلصات (السرعة المعتادة – 350 150 مِكروغرام/دقيقة).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHURE READING

Bagatell C J, Bremner W J 1996 Androgens in men — uses and abuses. New England Journal of Medicine 334: 707–714, 1415

Barrett-Connor E 1998 Hormone replacement therapy. British Medical Journal 317: 457–461

Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz I M 2000 Medical termination of pregnancy. New England Journal of Medicine 342: 946–956

Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer 1996 Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 347: 1703, 1713

Glasier A 1997 Emergency postcoital contraception. New England Journal of Medicine 337: 1058–1064

Goldberg A B, Greenberg M B, Darney P D 2001 Misoprostol and pregnancy. New England Journal of Medicine 344: 38–47

[20] يجب استعمال الأوكسيتوسين، بتخفيف معياري من 10 وحدات في كل 500 ملي لتر (تسريب 3 ميلي ليتر/ساعة، تُعطي 0.001 وحدة/دقيقة)، أو، من اجل الجرعات الأعلى، 30 وحدة/500 ميلي ليتر (تسريب 1 ملي لتر/ساعة، تعطي 0.001/دقيقة).

hormone-replacement therapy. New England Journal of Medicine 345: 34–40
Mendelsohn M E, Karas R H 1999 The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. New England Journal of Medicine 340: 1801–1811
Olive D L, Pritts E A 2001 Treatment of endometriosis. New England Journal of Medicine 345: 266–275
Prentice A 1999 Medical management of menorrhagia. British Medical Journal 319: 1343–1345
Vance M L, Mauras N 1999 Growth hormone therapy in adults and children. New England Journal of Medicine 341: 1206–1216
Vessey M P et al 1989 Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow-up of women in a cohort study. British Medical Journal 299: 1487–1491
Wyatt K et al 2001 Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. British Medical Journal 323: 776–780
Greendale G A, Lee N P, Arriola E R 1999 The menopause. Lancet 353: 571–580
Gruber C J et al 2002 Production and actions of estrogens. New England Journal of Medicine 346: 340–352
Huirne J A F, Lambalk C B 2001 Gonadotrophin-releasing-hormone-receptor antagonists. Lancet 358: 1793–1802
Kemmeren J A, Algra A, Grobbee D E 2001 Third generation oral contraceptive and risk of venous thrombosis. British Medical Journal 323: 131–137
Kubba A, Guillebaud J, Anderson R A, MacGregor E A 2000 Contraception. Lancet 356: 1913–1919
Lamberts S W, de Herder W W, van der Lely A J 1998 Pituitary insufficiency. Lancet 352: 127–134
Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal

38

الفيتامينات، الكالْسْيُوم، العَظْم Vitamins, calcium, bone

الملخص

وُصفت هنا المظاهر *الفارماكولوجية* الرئيسية للفيتامينات. وأما المظاهر *التغذوية*، الوظيفة الفيزيولوجية، والمصادر والمتطلبات اليومية ومتلازمات العَوَز (الأولي والثانوي) فتوجد في أي كتاب طبي دراسي.

- فيتامين A: الريتينول retinol.
- فيتامين B: المركب.
- فيتامين C: حمض الأسكوربيك.
- فيتامين D: الكالْسْيُوم، الهرمون الدريقي PTH، الكالسيتونين، الفُسفُونات الثنائية.
- معالجة اضطرابات الكالسيوم والعَظْم.
- فيتامين E: توكوفيرول.

الفيتامينات هي مواد أساسية من أجل الاستقلاب الطبيعي ويجب أن يكون إمدادها الرئيسي من النظام الغذائي (القوت diet).

لا يستطيع الإنسان تخليق الفيتامينات في الجسم باستثناء بعض الفيتامين D في الجلد والنيكوتيناميد من التربتوفان. قد يؤدي نقص فيتامين معين إلى مُتلازِمَة عَوَز نوعية. قد يكون ذلك *أوليًا* (النظام الغذائي غير الكافي)، أو *ثانويًا*، ينجم عن فشل الامتصاص (شذوذ معوي أو إسهال مزمن)، أو ازدياد الاحتياجات الاستقلابية (النمو، الحمل، الإرضاع، فرط الدرقية).

إنّ أعواز الفيتامينات المتعددة شائعة وتسبب صوراً سريرية معقدة. ثمة العديد من المستحضرات المفردة وعديدة الفيتامينات لتوفير الوقاية والعلاج.

يُقترح، لكن لم يثبت، بأن أعواز الفيتامين دُوَيْنَ السَّريريّة subclinical قد تكون سبباً للعديد من اعتلالات الصحة المزمنة وهي مسؤولة عن العداوى. ولقد أدت هذه الفكرة إلى استهلاك هائل لمستحضرات الفيتامينات، التـي تعدُّ بالنسبة لمعظم المستهلكين ليست أكثر من قيمة الغُفْل placebo. الحمد لله فإن أغلب الفيتامينات غير سامة بالمقارنة، ولكن الإعطاء المطول *للفيتامين D أو A* قد يسبب تأثيرات اعتلالية خطيرة.

تقع الفيتامينات في مجموعتين:

- **الفيتامينات الذوابة في الماء:** مجموعة B و C
- **الفيتامينات الذوابة في الدهن:** E، A، D وK

فيتامين A: الريتينُول Vitamin A: retinol

يكتنف المُصْطَلَح الجَنيس generic term للفيتامين A مواداً تمتلك أفعَالاً بيولوجية للريتينُول والمواد ذات العلاقة (تسمى *ريتيناليات* الشكل *retinoids*)، تتضمن الوظائف الرئيسية للريتينُول :

- دعم الظهارة الطبيعية
- تشكيل ريتينال retinal كيميائي ضوئي
- تعزيز الوظائف المناعية
- التحصين ضد العداوى وربما ضد بعض السرطانات.

يؤدي عَوَز الريتينُول إلى حُؤول metaplasia وفَرْط التَّقَران hyperkeratosis في أنحاء الجسم كافة. يُعد هذا الحُؤول استذكاراً reminiscent للمرحلة المبكرة لاستحالة النسيج الطبيعي إلى سرطان.

يستعمل الريتينُول ومشتقاته بجرعات تفوق الاحتياجات التغذوية، كما في المعالجة الدوائية، أدواء الجلد المحتل التقرن (الصدفية، العُدّ Acne)، وفي ابيضاض الدم.

تريتينوين Tretinoin هو حَمْضُ الريتينويك retinoic، يستعمل في العُدّ Acne تطبيقاً موضعياً، راجع الفصل 16، وفموياً لتحريض هدأة ابيضاض السلائف النقوية promyelocyte leukaemia.

إيزوترتينون Isotretinoin: هو مُصاوغ isomer لحمض الريتينويك (عمره النصفي 20 ساعة). يستخدم فموياً في العُدّ (راجع الفصل 16). يُعد فعَّالاً في الوقاية الثانوية من الأورام الأولية عند المرضى الذين عُولجوا من أجل السَرَطانَةُ الحَرْشَفيَّةُ الخَلايا squamous cell carcinoma في الرأس والعنق.

أسيتريتين Acitertin: هو مشتق حمض الريتينويك (عمره النصفي 48 ساعة). يستعمل فموياً من أجل *الصدفية* (راجع الفصل 16).

ريتينُول Retinol يستعمل هو نفسه في الوقاية والمعالجة من العَوَز (عمره النصفي 7 – 14 يوماً).

الآثار الضائرة Adverse effects

تحدث الآثار السمية بالمدخول العالي المديد (عند الأطفال 25000 – 500000 وحدة دولية يومياً). تتجلى العلامة التشخيصية *للتسمم المزمن* بتورم ممض tender مؤلم في العظام الطويلة. يُحدث أيضاً القَهَم، والآفات الجلدية، فقدان الشعر، ضخامة الكبد والطحال، وذمة الحليمة، نزف وتوعك عام. يتراكم الفيتامين A بشدة (يخزن في الكبد والدهن) وتأخذ آثاره أسابيع حتـــى تزول. تنجم معظم حالات التسمم بالفيتامين A عن إعطاء الأمهات كميات كبيرة من زيت كبد السمك لأطفالهن اعتقاداً منهنَ أن ذلك مفيدٌ لهم.

تسبب الجرعات المفرطة المزمنة أيضاً ازدياد تعرض الأغشية البيولوجية والطبقة الخارجية من الجلد للتقشر peel. إن المثال المتطرف في هذه الحالة هو مُستكشف القطبية Antarctic الجائع في عام 1913 الذي أكل كبد كلاب زلاجة الأسكيمو. إذ شعر بقرحات في قدميه وقد أصيب بالصدمة لرؤية قدميه بدون جلد تماماً. حيث انفصل جلد الأخمصين الثخينين وأفضل ما فعله تحت وطأة هذه الظروف: أنه لطخ الجلد الجديد باللانولين lanoline... وبربط العصائب bandages إلى جلد ظهر الأخمصين[1].

يعَدُ الفيتامين A ومشتقاته *ماسخًا* teratogenic بالجرعات الفيزيولوجية المذكورة سابقاً، مثلاً في المعالجة الدوائية (من أجل الاحتياطات، راجع استعماله في العُدّ والصَّدَفية، الفصل 16). قد تأخذ الحامل السليمة المتحمسة على نحوٍ مضلل إضافات supplements من تلقاء نفسها مما يسبب خطراً على الجنين. تنصح جمعية المَسْخيَّات Teratology Society بأن لا تزيد الإضافات عن 8000 وحدة دولية (2400 مكروغرام/ اليوم).

الجرعة المفرطة الحادة Acute overdose: لقد أصبح المسافرون مصابين بالعلة بأكلهم أكباد اللواحم القطبية:

لا يأكل الأسكيمو أبداً كبد الدب القطبـــي، المعروف بسميته، وكذلك يتفادى كلاب الأسكيمو أكل كبد الدب القطبـــي لحكمة غريزية. إن الذين يسحرون من الأسكيمو يخافون كلاب الأسكيمو husky، ويغريهم التمتع بقسم من كبد الدب القطبـــي – تصبح شهيتهم جامحة بالقرب من القطب الشمالي – يستهلكون حتـــى 10 مليون وحدة دولية من الفيتامين A (المتطلب اليومي هو 5000 وحدة دولية). يعَدُ هذا كثيراً جداً من شيء جيد، وسرعان ما سيجد المتعشي diner نفسه مصاباً بالنعاس ثم يتغلب عليه الصداع والقيء بعدها، وأخيراً يفقد الطبقة الخارجية من جلده[2].

فيتامين B المركب Vitamin B complex

لقد صنِّفت بعض المواد المختلفة الواسعة، من أجل الملائمة، على أنها "فيتامين B المركب". تتضمن المواد المستعملة في *المعالجة الدوائية* ما يلي:

الثيامين Thamine (B_1): يستعمل الثيامين فموياً لغايات

[1] Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson. British Medical Journal 1:283.

[2] Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson British Medical Journal 1:283.

تغذوية، ويعطى داخل الوريد في الحالات الإسعافية الخطيرة مثل متلازمة فيرنكه كورساكوف، عندما يسبب صدمة تأقية، فيجب أن يُعطى حقناً على مدى 10 دقائق (أو يُعطى عضلياً).

الكُوبالاَمين Cobalamins (B_{12}): راجع الفصل 29

حمض الفوليك Folic acid (B_9): راجع الفصل 29.

البَيرِيدُكْسِين Pyridoxine (B_6) هو تميم إنزيمي (يشمل نازعات الكربوكسيل decarboxylases) من أجل نقل الأمين transamination وله علاقة بالعديد من العمليات الاستقلابية. أما متطلبات البالغ الطبيعية منه فهي حوالي 2 ميلي غرام يومياً. يعطى البَيرِيدُكْسِين كمعالجة دوائية لعلاج بعض الأخطاء الاستقلابية الخلقية المعتمدة على البَيرِيدُكْسِين، ومنها البيلة الهوموسيستينية، فَقْرُ الدَّمِ الوِراثِيُّ الحَديدِيُّ الأرومات hereditary sideroblastic anemia وفرط أوكسالات البول البولي. قد يتحرض عَوَز البَيرِيدُكْسِين بالأدوية مثل الأيزونيازيد، الهيدرلازين، البنسلامين؛ يقي البَيرِيدُكْسِين بمقدار 10 ميلي غرام يومياً من تطور التهاب الأعصاب المحيطي بدون تداخل مع الفعل العلاجي.

استعمل البيريدوكسين أيضاً في بعض الحالات التي تتضمن التوتر السابق للحيض، القيء الحملي، داء الإشعاع بجرعات قد تزيد أحياناً عن 100 ميلي غرام/يومياً. قد يكون التعرض لجرعات عالية ضاراً، فمثلاً قد يسبب اعتلالاً عصبياً حسياً، لا يمكن أن يبرأ.

النياسين Niacin (B_7)، (حمض النيكوتينيك، نيكوتناميد) هو جزء أساسي في تميم نازعة الهيدروجين I وII codehy-drogenase، ولذا فهو موجود في كل خلية حية. يستعمل في بعض أنواع فرط شحميات الدم، راجع الفصل 25.

لا تحدث الآثار الضائرة بالجرعات المعيارية من النيكوتيناميد. يسبب *حمض النيكوتينيك*، الذي يتحول إلى نيكوتيناميد، توسع أوعية محيطي مع بيغ flushing مزعج وحكة، وقد يغمى على المريض.

فيتامين C: حَمْضُ الأسكوربيك

Vitamin C: ascorbic acid

يؤدي عَوَز حمض الأسكوربيك إلى البَثَع[3] *scurvy*، الذي يتميز بنـزوف حَبَرية petechial، أورام دموية، نزف اللثة (عند وجود الأسنان) وفقر الدم. يمتلك مكاناً بارزاً في تاريخ التدابير العلاجية.

شاع البَثَع بشدة منذ آلاف السنين، لا سيما بين البحارة في رحلاتهم الطويلة. ولقد أنجز الطبيب جيمس لند Dr. James Lind في عام 1753، تجربة علاجية بسيطة ذات شواهد simple controlled therapeutic trial على 12 بحاراً مصابين بالبثع المتقدم. كان النظام الغذائي نفسه لهم جميعاً وكانوا يعيشون على جانب السفينة نفسها في البحر. قسمهم إلى أزواج وعالج كل زوج منهم بأسلوب منفصل بشراب التفاح، حمض السلفوريك، ماء البحر، الخل، طبخة دوائية من الثوم، الخردل، البلسم ونبات المر myrrh، وبرتقالتين وليمون lemon. شفي الزوج الذي تلقى البرتقال والليمون وعادوا إلى خدمتهم خلال أسبوع؛ بينما تحسَّن قليلاً زوج واحد فقط من الباقين، وهو الزوج الذي أخذ شراب التفاح. لقد تم التأكيد المتكرر على نجاعة البرتقال والليمون في الوقاية والشفاء من البثع، وقامت البحرية البريطانية في آخر الأمر بتخصيص حصة منتظمة من عصير الليمون، ولكن لسوء الحظ استبدلت في حينها بعصير اللَّيم[4] (Lime) الأرخص الذي يحتوي كمية غير كافية من حمض الأسكوربيك للوقاية من البثع تماماً.

الوظيفة Function

يُحتاج حمض الأسكوربيك لأجل تخليق الكولاجين. يُعد عاملاً مُخْتَزِلاً (مضاد تأكسد) أيضاً ويلعب دوراً في جملة الأكْسَدَة – الاختزال واجتثاث المُؤكْسِدَات (الجذور الحرة)

---

[3] يصاب الإنسان (والمُقَدَّمات primates الأخرى: أَعْلَى رُتَب الثَّدْيِيَّات)، خنـزير غينيا، خفاش فاكهة إندبانا، بالثبع؛ تستطيع الحيوانات الأخرى تخليق حمض الأسكوربيك.

[4] يستعمل عموماً مصطلح "الجير limey" من قبل البحارة الإنكليز؛ لكنه متروك الآن ويستعمل فقط في استراليا.

المنتجة بأسلوبٍ داخليّ المنشأ أو في البيئة، مثل دخان السيجارة (راجع الفيتامين E).

دواعي استعمال حمض الأسكوربيك
Indications for ascorbic acid

- الوقاية والشفاء من البَثَع scarvy.
- تحميض البول (نادراً ما يكون ملائماً).
- ميتهيموغلوبينية الدم methaemoglobinameia، من أجل خواصه كعامل مُختَزِل (راجع أدناه).
- الزُكام Coryza: ربما تنقص الجرعات الكبيرة (1 غرام أو أكثر يومياً) من حمض الأسكوربيك (المتطلب التغذوي اليومي 60 ميلي غرام) من وقوع الزُكام ووخامته. إن التجارب المعول عليها في هذا المرض صعبة والنتائج غير جازمة. لتبرير استعمال مثل هذه الجرعات عند السكان، يجب أن تظهر منفعة سريرية، إضافة للاعتداد الاحصائي؛ والضرر غير المعتد به. هذا لم يتحقق بعد.

الآثار الضائرة Adverse effects

قد تسبب الجرعات العالية اضطراباً في النوم، الصداع، والانــزعاج المعوي. يطرح حمض الأسكوربيك جزئياً في البول دون تبدل ويستقلب جزئياً إلى أوكسالات oxalate. أما الجرعات فوق 4 غرامات يومياً، التــي تؤخذ لفترات طويلة رغبة في الوقاية من الزكام فقد تزيد من تركيز الأوكسالات البولية بما يكفي لتشكيل حصيات أوكسالاتية. قد يُوَرِّث precipitate الإعطاء داخل الوريد لحمض الأسكوربيك لنوب انحلال الدم haemolytic attack عند المصابين بعَوَز نازِعَة هيدروجينِ الغلوكوز -6- فسفات glucose-6-phosphate (G6PD) dehydrogenase.

ميتهيموغلوبينيَّةُ الدَّم
METHAEMOGLOBINAEMIA

مادة مُختَزِلَة يُحتاج إليها لتحويل الميتهيموغلوبينِ (حَديديك: حَديْد ثُلاَثِيُّ التَّكافُؤ) إلى أُكْسِي هيمُوغْلُوبين (حَديدوز: حديدٌ ثُنائِيُّ التَّكافُؤ) عندما يتشكل ما يكفي منها تسبب اختلالاً خطيراً في القدرة على حمل الأوكسيجين الدموي. إن حمض الأسكوربيك غير سام (يفعل بالاختزال المباشر) لكنه أقل فعّالية من زُرْقَةُ الميثيلين *methylene blue* (كلوريد الميثيل ثيونين). يُعطى كلاهما فموياً، ووريدياً أو عضلياً. يمكن أن تسبب الجرعات المفرطة من زُرْقَةُ الميثيلين ميتهيموغلوبينية الدم (بتنبيه الإنزيمات المعتمدة على NADPH).

قد تحرض ميتهيموغلوبينية الدم *بالأدوية المُؤَكْسِدَة*: السلفوناميدات، النتريت، النترات (قد تحدث أيضاً بماء الشرب)، البريماكين، المخدرات الموضعية، الدابسون، النتروفورانتوين، النتروبروسيد، مضاهئات الفيتامين K، الكلورات، الأنيلين، النتروبنــزين. ثمة حالات إسعافية نادرة ينفع فيها إعطاء زرقة الميثيلين 1 ميلي غرام/كيلوغرام داخل الوريد ببطء خلال 30 دقيقة. (ينافس حمض الأسكوربيك مباشرة مع السبب الكيميائي ولكن لا يكفي ذلك في الحالات الوخيمة، التــي تعدُّ الوحيدة التــي تحتاج معالجة).

في *الشكل الخلقي congenital*، يفيد إعطاء زرقة الميثيلين فموياً مع حمض الأسكوربيك أو بدونه لعدة أيام أو أسابيع.

تحوّلُ زرقة الميثيلين البولَ للأزرق وقد تهيج التراكيز العالية السبيل البولي، لذا يجب أن يكون مدخول السوائل عالياً عند استعمال جرعات كبيرة.

سلفاموغلوبينة الدم **Sulphaemoglobinaemia** لا يمكن معالجتها بالأدوية. وربما تنتج عن السلفوناميدات، النتريت والنترات.

فيتامين D، الكالْسْيُوم، الهرمون الدُّرَيْقي، الكالسيتونين، الفُسفُونات الثنائية، العَظْم
Vitamin D, Calcium, parathyroid hormone, calcitonin, bisphosphonates, bone

ترتبط هذه العوامل بقوة مع بعضها وسوف تناقش معاً.

فيتامين VITAMIN D

يتضمن الفيتامين D عدداً من المركبات ذات العلاقة البنيوية مع الستيرول وله خصائص بيولوجية متشابهة إذ يقي من أدواء عَوَز الفيتامين D أو يشفيها وهي: الرَخَد rickets وتلين العَظْم. تتضمن الأشكال الهامة ما يلي:

- D_2 أو **إرغوكالسيفيرول** (كالسيفيرول) يصطنع بالتشعع فوق البنفسجي من الإرغوستيرول.
- D_3 أو **كولي كالسيفيرول** يصطنع بالتشعع فوق البنفسجي لما 7- ديهيدروكوليستيرول؛ هو الشكل الموجود في الغذاء الطبيعي ويتشكل في الجلد.

يصبح فيتامينا D_2 وD_3 أكثر فعّالية عبر زوج من *تفاعلات* إضافة الهيدروكسيل الهَدْرَكْسَلَة hydroxylation هما: (a) 25 هيدروكسيل في الكبد، و(b) 1- ألفا هيدروكسيل في الكلية (تحت مراقبة هرمون الدريقة PTH) ليشكلا 1- ألفا – 25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول؛ وهو الشكل الطبيعي الفعّال من الفيتامين D، يتوافر باسم كالسيتريول Cacitriol. يكون تفاعل ألفا هيدروكسيل الكلوي النهائي محدود السرعة وغير كاف بوجود مرض كلوي، أما إعطاء طلائع بيولوجية أقل فعّالية فيكون مسؤولاً عن نقص النجاعة.

ولذا فقد أُدخل الشكل -1- ألفا - الهيدروكسيلي Hydroxylated (1- ألفا- هيدروكسي كولي كالسيفيرول) **ألفا كالسيدول** (One Alpha)، الذي يتطلب فقط الهدركسلة في الكبد ليصبح 1- ألفا – 25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول (كالسيتريول calcitriol). ولذا يكون ألفا كالسيدول (والكالسيتريول أيضاً) فعّالاً في فشل الكلية لأنه يتجاوز مرحلة الهيدروكسلة الكلوية المَعيبة. يوصى باستعماله بسبب فاعِليّة potency غير الاعتيادية ونَجاعَة efficacy عند البالغين بجرعة الصيانة المعتادة وغالباً ما تكون 0.25 – 1 مكروغرام/يوم فحسب.

إضافة لذلك ثمة تفاوت بنيوي بين الفيتامين D_2 وD_3 **ديهيدروتاكيرول ستيرول** (Tachyrol, ATIO) الذي يَتَفَعَّل بيولوجياً أيضاً بالهَدْرَكْسَلَة في الكربون 25 الكبدية.

الميزات Advantages تتضمن ميزات ألفا كالسيدول وديهيدروتاكيستيرول البدء السريع ومدة التأثير السريرية القصيرة (عدة أيام) مما يجعله ملائماً للإحكام السريع لكالسيوم البلازما، كما في قصور الدريقات Parathyroid. لا تكون مثل هذه العوامل مُناسبة عند الرغبة بالإحكام البطيء لكالسيوم البلازما (أسابيع) بالفيتامين D_2 وD_3 في حال التدبير العلاجي الاعتيادي لعَوَز الفيتامين D.

الأفعَال Actions إن أفعال الفيتامين D معقدة. إذ يُعزز الفيتامين D النقل الفعّال (امتصاص) للكالسيوم وبالتالي الفُسفات من الأمعاء، ويسيطر، مع هرمون الدريقة Paratho-rmone على تَمَعْدُن العَظْم ويعزز عَوْد امتصاص الكالْسيُوم والفُسفات من النبيبات الكلوية. يرتفع تركيز الكالْسيُوم البلازمي. ثمّة تلكؤ بعد جرعة D_2 أو D_3 بحوالي 21 ساعة قبل بدء الأثر المعوي، وربما ينجم ذلك عن الزمن اللازم لتحوله الاستقلابـي إلى أشكال أكثر فعّالية. لكن يكون التلكؤ مع الكالسيترول الفعّال بيولوجياً ساعتين فحسب.

تمتلك الجرعة المفردة الكبيرة من الفيتامين D آثاراً بيولوجية قد تصل إلى ستة شهور (بسبب الاستقلاب والخزن). لذا يتراكم هذا العامل، فقد تعطي الأم القلقة على ابنها جرعة مفرطة من الفيتامين D لتصبح عظامه قوية مما قد يسبب له سمية خطيرة.

دواعي الاستعمال Indications. يستعمل الفيتامين D للوقاية من الرخد ولعلاجه وكذلك لجميع أنواع تلين العظام، وللمعالجة العرضية لبعض حالات قصور الدريقات Para-thyroid والصَدَفِيَّة Psorasis أيضاً.

رخّص الكالسيترول للتدبير العلاجي لتخلل العَظْم التالي للإياس. لما كان هناك امتصاص معيب للكالسيوم من المعى gut في تلين العَظْم الثانوي للإسهال الدهنـي أو مرض كلوي لذا غالباً ما يُحتاج لمقادير كبيرة من الفيتامين D لتعزز الامتصاص.

يجب أن يترافق استعمال الفيتامين D كمعالجة دوائية عموماً برصد كالسيوم البلازما.

الجُرْعَة والمُستَحضَرات Dose and preparations (1.0 مكروغرام = 40 وحدة). يمكن الوقاية من عَوَز الفيتامين D البسيط بإضافة فموية من 10 مكروغرام (400 وحدة) من *الأرغوكالسيفيرول* يومياً. يُعد عَوَز الفيتامين D شائعاً عند الآسيويين الذين يستهلكون خبزاً خالياً من القشور وعند المسنين الذين يعيشون بمفردهم؛ يمكن الوقاية من عوزه بأخذ إضافة فموية من الأرغوكالسيفرول 20 مكروغرام (800

وحدة) يومياً. يتطلب عَوَز الفيتامين D الناجم عن سوء الامتصاص المعوي أو المرض الكبدي المزمن إعطاء الفيتامين D بجرعاته الفارماكولوجية، مثل أقراص الأرغوكالسيفيرول حتـــى 1 ميلي غرام (40000 وحدة) يومياً. يتأخر الأثر المُضادُّ للرَّخَد antirachitic effect للفيتامين D من شهر واحد إلى شهرين ويعكس التركيز البلازمي للكالسيوم الجرعة المعطاة قبل أيام أو أسابيع. إن تبديل تواتر الجرعة غير مطلوب.

وقد يتطلب نقص الكالْسيوم في الدم في قصور الدريقات hypoparathyroidism جرعات من الأرغوكالسيفيرول تصل حتـــى 2.5 ميلي غرام (100,000 وحدة) يومياً لتحقيق كلس الدم السوي لكن تصعب معايرة الجرعة وقد يأخذ فرط كالسيوم الدم الناجم عن الجرعة المفرطة أسابيع حتـــى يبرأ. لذا تفضّل مُشتقات الفيتامين D التخليقية، أي *ألفاكالسيدول والكالسيترول* *alfacalcidol* لأنها ذات بدء سريع ومتوازن للتأثير rapid onset and offset of action مما يسهِّل تضبيط كالسيوم الدم. قد يُحتاج أيضاً لإضافة الكالْسيوم فموياً.

يجب وصف ألفاكالسيدول alphacalcidol والكالْسيترِيُول calcitriol، *لكن ليس* الأرغوكالسيفيرول، إذا تطلب مريض مصاب بعلَة كلوية معالجة بالفيتامين D (راجع ما سبق).

إن *الكالسيبوتريول* *calcipotriol* *وتاكاليستول* *Taca-clcitol* هما من مضاهئات الفيتامين D ويتوافران على شكل كريمات ومراهم لمعالجة الصدفية Psoriasis (الفصل 16).

أعراض الجرعة المفرطة Symptoms of overdose تنجم عن ارتفاع مفرط في كالسيوم الدم بصورة رئيسية. تتضمن الآثار العامة: التوعك، والنعاس، والغثيان، والألم البطنـــي، والعطش، والإمساك، وفقد الشهية. تتضمن الآثار المديدة الأخرى التكلسات المنتبذة غالباً في كل مكان من الجسم، والضرر الكلوي وازدياد نتاج الكالْسْيوم البولي؛ قد تتشكل حصاة كلوية. عندما يزداد الفيتامين D عن 10000 وحدة يومياً عند البالغين لأكثر من حوالي 12 أسبوعاً فإنه يصبح خطيراً.

قد ينشأ التسمم بالفيتامين D عن حُسن النية، والإعطاء غير الضروري من قبل الوالدين. لذا تحذر إدارة الأغذية والأدوية FAD في الولايات المتحدة بأن المدخول القوت المُغْنَى fortified diet بإضافات الفيتامين D يجب أن لا يزيد عن 400 وحدة يومياً.

لا يتحمل المصابون *بالساركويد* *sarcoidosis* الفيتامين D وقد لا يتحملون أيضاً الكمية الصغيرة جداً الموجودة في النظام الغذائي الطبيعي، وكذلك المقدار الذي يجري تخليقه في جلدهم بتأثير ضوء الشمس. قد ينجم عدم التحمل into-lerance عن الإنتاج المفرط من الكالسيترول (راجع أعلاه) من البلاعم macrophages المفعلة بالإنترفيرون؛ يُعاكس فرط الإنتاج بالكورتيكوستيرويد الذي يستعمل في معالجة فرط الفيتامين D الوخيم.

إنّ تناول الأدوية التـــي تحرض الإنزيمات عند *المصابين بالصرع* قد تطور تلين العظام أو الرخد (الأطفال). وقد ينجم ذلك عن زيادة التحريض الإنزيمي الذي يزيد استقلاب الفيتامين D ويسبب عوزه، أو قد يكون هناك تثبيط لأحد أنواع الهَدْرَكْسَلَة Hydroxylations التـــي تزيد الفعّالية البيولوجية.

معالجة اضطرابات الكالْسِيُوم والعَظْم
Treatment of calcium and bone disorders

نقص كالسيوم الدم HYPOCALCAEMIA

تعطى *غلوكونات الكالْسْيوم* *calcium gluconate* حقناً في نقص كالسيوم الدم الحاد، الذي يتطلب معالجة بمجموعية من محلول 10%، بمقدار 10 – 20 ميلي لتر حوالي 2 ميلي لتر بالدقيقة ويتابع بالتسريب المستمر داخل الوريد بمقدار 40 ميلي لتر (9 ميلي مول) باليوم مع رصد كالسيوم البلازما. يجب أن لا يعطى عضلياً لأنه مؤلم ويسبب التنخر. يمكن أن يعطى *غلوبيونات الكالْسْيوم* *calcium glubionate* حقناً عضلياً عميقاً عند البالغين.

من أجل الاستعمال المزمن، كما في قصور الدريقات، يُحتاج إلى الألفاكالسيدول أو الكالسيتريول. يزداد الكالْسْيوم القوتـــي Dietary بإعطاء غلوكونات الكالْسْيوم (تتوافر

أقراص فوارة) أو لاكتات الكالْسيُوم calcium lactate. يرتبط *هيدروكسيد الألومينيوم* مع الفُسفات في الأمعاء مسبباً نقص الفُسفات في الدم، الذي ينبه التشكل الكلوي لأهم مُستَقْلَب فعّال للفيتامين D ويعزز على نحو مفيد امتصاص الكالْسيُوم.

الآثار الضائرة للكالسيوم Adverse effects داخل الوريد **قد تكون** خطيرة جداً. أما العلاقة المبكرة فهي الشعور بالنخز Tingling في الفم والدفء المنتشر بكل الجسم. إن آثاره الخطيرة على القلب، تحاكي الديجيتال وتتآزر معه (وقد يحدث توقف قلبـي مميت عند الحيوانات المدجنة) ويُنصح المرضى أن يجتنبوا الكالسيوم داخل الوريد إذا كانوا يتناولون الغليكوزيد الديجيتالي (باستثناء نقص كالسيوم الدم الوخيم المصحوب بأعراض). يناهض أثر الكالْسيُوم على القلب بالبوتاسيوم وعلى نحو شبيه يمكن معاكسة counteracted الآثار السمية لبوتاسيوم المصل العالي في فشل الكلية الحاد بوساطة الكالْسيُوم.

فرط كالسيوم الدم HYPERCALCAEMIA

ثمّة حاجة لمعالجة فرط كالسيوم الدم الوخيم المسبب للأعراض سواءً نُزع السبب أم لم ينـــزع،؛ يُحتاج عموماً في التركيز البلازمي 3.0 ميلي مول/لتر (12 ميلي غرام/100 ميلي لتر) إلى معالجة طارئة بوجود بينة سريرية على السمية (يتفاوت التحمل الفردي كثيراً).

تدابير مؤقتة Temporary measures

بعد مراعاة الوظيفة القلبية والكلوية للمريض، يمكن اتباع التدابير التالية انتقائياً:

- لابدَّ من *المحلول الملحي الفيزيولوجي physiological salin*، أولاً لتصحيح نقيصة الصوديوم والماء وثانياً لتعزيز الإدرار البولي للصوديوم المرتبط بالكالْسيُوم في النبيب الكلوي الدانـــي. يجب أن يعطى في البداية 500 ميلي لتر من محلول ملحي 0.9% داخل الوريد كل 4 – 6 ساعات لمدة 2 – 3 أيام ويستمر بمعدل 21 يوماً حتـــى ينخفض كالسيوم البلازما إلى أقل من 3.0 ميلي مول/لتر ويجب أن يكون المدخول الفموي كافياً. يتطلب التدبير الحرص على توازن السوائل والكهارل بما فيها البوتاسيوم. قد يُضاف الفوروسيميد Furosemide للتدبير حالما يُصحح نفاد الملح.
- **ثنائي الفُسفونات bisphosphonate (انظر لاحقاً).** يسرب البامِيدرونات[5] pamidronate وفقاً (للجدول 1.38)؛ وهو **فعّال في أنواع مختلفة من اضطرابات فرط كالسيوم الدم.** يبدأ انخفاض كالسيوم المصل في خلال يوم أو يومين وينخفض في خلال 5 – 6 أيام ويدوم لمدّة 20 – 30 يوماً. قد تعطى الإتيدرونات Etidronate داخل الوريد في مرض فرط كالسيوم الدم الخبيث. يبدأ عمله خلال يوم أو يومين وتدوم الجرعة لمدة 3 – 4 أسابيع؛ قد يفيد أيضاً في الداء النقيلي الورمي في العَظْم. أما الكلودرونات Clodronate (فموي أو داخل الوريد) أو حمض زوليدونيك Zoledonic داخل الوريد فهما دواءان بديلان.

الجدول 1.38: معالجة فرط كالسيوم الدم بالباميدرونات ثنائية الصوديوم disodium pamidronate	
الكالْسيُوم (ميلي مول/لتر)	**باميدرونات (ميلي غرام)**
3.0 >	30 – 15
3.5 – 3	60 – 30
4.0 – 3.5	90 – 60
4.0 <	90

تسريب بطيء، أي 30 ميلي غرام في محلول ملحي 250 ميلي لتر تركيز 0.9% لمدة ساعة. تتوقع الاستجابة خلال 3 – 5 أيام.

- *الكالسيتونين* calcitonin (راجع أدناه). عندما ينجم فرط كالسيوم الدم جزئياً على الأقل بسبب التحريك من العَظْم، يمكن استعمال الكالسيتونين لتثبيط الارتشاف العَظْمي، وقد يُعزز الإفراغ البولي للكالسيوم. يتطور هذا التأثير خلال بضع ساعات وقد تفقد الاستجابة على مدى بضعة أيام (لكن قد تسترد أحياناً بالستيرويد الكظري).
- إن *الستيرويدات القشرية* الكُظرية adrenocortical steroid، مثل البريدنيزولون 20 – 40 ملغ/يومياً فموياً، فعّالة في أوضاع خاصة؛ إذ تنقص من فرط كالسيوم الدم الناجم عن

---

[5] سمي سابقاً أمينو هيدروكسي بروبيليدين ثنائي فسفات الصوديوم Aminohydroxy proyylidenediphosphonate, ADP

التسمم بالفيتامين D (الذي يكون ناجماً عن فرط الامتصاص المعوي للكالسيوم) وينقص من الساركويد بأثره المُحور للمرض بصفة رئيسية). قد يكون الستيرويد فعَالاً في فرط كالسيوم الدم الناجم عن الخباثات إذ يستجيب المرض نفسه كما في لمفوما الورم النقيي. لا يستجيب معظم المصابين بفرط الدريقية.

- تعدُّ *الفُسفات phosphate* وريدياً سريعة الفعَالية ولكنها تخفض الكالْسيُوم بترسيب الفُسفات والكالْسيُوم في العَظْم والأنسجة الرخوة وتثبط فعَالية ناقضات العَظْم، يجب أن تستعمل عندما تفشل الطرق الأخرى.
- *الإيديتات الثلاثية الصوديوم Trisodium edetate* (وهي مكافئ علاجي للإيديتات الثنائية الصوديوم) تعطى داخل الوريد، وهي تخلب الكالْسيُوم ويُفرغ المركب الخامل بالترشيح الكُبيبـــي. على الرغم من أن فعَاليتها سريعة فقد تسبب ضرراً كلوياً.
- يعدُّ *الديال dialysis* سريعاً وفعَالاً، وربما يُحتاج إليه في الحالات الوخيمة أو المرافقة للفشل الكلوي.

تعدُّ هذه التدابير المذكورة أعلاه مؤقتة فقط، وتعطي الفرصة لمعالجة السبب.

الاستعمال المديد Long-term use

إنَ *فُسفات سِلُولوز الصوديوم* sodium cellulose phosphate (كالسيسورب Calcisorb) هي مادة أيونية مبادلة فموية تمتلك ألفة خاصة للكالسيوم. إذ ترتبط مع الكالْسيُوم القوتـــي dietary في الأمعاء وتطرح الكالْسيُوم المرتبط في البراز. تستعمل هذه المادة عند المصابين بفرط امتصاص الكالْسيُوم والذين يطورون فرط كالسيوم البول والحصيات الكلوية.

ترتبط أيضاً *الفُسفات اللاعضوية*، مثل sodium acid phosphate (فُسفات ساندوز) التـــي تؤخذ فموياً مع الكالْسيُوم في الأمعاء.

فرط كالسيوم البول HYPERCALCIURIA

قد يُنقَص كالسيوم البول عند المرضى الذين يشكلون الحصيات الكلوية، بالإضافة للتدابير العامة (نظام غذائي منخفض الكالْسيُوم، مدخول عالي من السوائل) بالمدر البولي الثيازيدي (مع أو بدون السيِتْرات citrate الرابطة للكالسيوم) والفُسفات الفموية (راجع أعلاه) راجع أيضاً تحصي الكلية (راجع الفصل 26).

الهرمون الدريقي PARATHYROID HORMONE

يفعل الهرمون الدريقي بصفة رئيسية على الكلية فيزيد الارتشاف العَظْمي للكالسيوم؛ يزيد امتصاص الكالْسيُوم من الأمعاء، على نحو غير مباشر، حيث ينبه التخليق الكلوي لمركب -1 ألفا -25 ديهيدروكسي كوليكالسيفيرول (راجع الفيتامين D). ويزيد معدل إعادة تشكيل العَظْم (المعدن والكولاجين)، ويزيد فعَالية الخلية العَظْمية؛ بجرعاته العالية، يدعم التوازن الإجمالي للارتشاف (فعَالية ناقضة للعظم osteoclast) ويرفع تركيز الكالْسيُوم البلازمي (وانخفاض الفُسفات) ولكن يدعم بجرعاته المنخفضة توازن تشكل العظام (فعَالية بانية للعظم osteoblast).

الكالسيتونين CALCITONIN

الكالسيتونين هو هرمون ببتيدي ينتج من الخلايا C في الغدة الدرقية (عند الثدييات). يفعل في العظام (بتثبيط نقض العَظْم osteoclasis) وينقص معدلَ تقلُّب العَظْم، وينقص من عَوْد امتصاص الكالْسيُوم والفسفور في الكلية، يُستحصل عليه من مصادر طبيعية (الخنـــزير، السلمون، الأنقليس) أو يُخلّق صناعياً. يتفاوت العمر النصفي بحسب مصدره؛ أما العمر النصفي للكالسيتونين الإنسانـــي فهو 10 دقائق. تتطور الأضداد ولاسيما نحو الكالسيتونين الخنـــزيري وتَستَعْدِل neutralise تأثيره؛ لذا يفضل الكالسيتونين سلمون التخليقي (*سالكاتونين Salcatonin*) في الاستعمال المطول؛ قد ينجم فقدان تأثيره عن التنظيم النازل للمُستَقْبِلاَت. يستعمل الكالسيتونين (تحت الجلد، عضلياً أو داخل الأنف) ليضبط فرط كالسيوم الدم (التأثير السريع). ويستعمل في داء باجيت paget العَظْمي (يفرج الألم، وانضغاط الأعصاب، مثل العصب القحفي السمعي)، ألم السرطان النقيلي العَظْمي،

وتخلخل العَظْم التالي للإياس.

تأثيراته الضائرة Adverse effects تتضمّن الأرجية، الغثيان، البَيْغ والنَّخْز في الوجه واليدين.

الفُسفونات الثنائية BISPHOSPHONATES

الفسفونات الثنائية هي مضاهئات غير مُحَلْمَهَة تخليقية من البيروفُسفات، يُستبدل بذرة الأوكسيجين المركزية في بنية P–O–P ذرة كربون لتعطي مركب P–C–P.

الأفعَال Actions: هذه المركبات خالبة chelators فعّالة للكالسيوم تستهدف بسرعة السطوح المعدنية للعظم المعرضة في الأحياء in vivo، ويمكنها أن تُطْلَق بالارتشاف العَظْمي بناقضات العَظْم released by boneresorbing osteoclass، مما ينجم عنه تثبيط وظيفة ناقضة العَظْم واستِماتَة ناقضَة العَظْم osteoclast apoptosis. تثبط الفُسفونات الثنائية (*أليندرونات، كلودرونات، إتيدرونات، باميدرونات، ريزيدرونات، تيلودرونات وزوليدرونات*) فعّالية ناقضات العَظْم ووظيفتها، وربما تنبه مباشرة التشكل العَظْمي بوساطة بانيات العَظْم osteoblasts. ترتبط بقوة أيضاً مع بلورات هيدروكسي آباتيت Hydroxy apatite crystals، ويمكن أن تثبط بجرعاتها العالية تمعدن العَظْم. لا تتعلق الجرعات التـي تؤثر على تمعدن العَظْم بنجاعتها المضادة للارتشاف. ثمة تفاوت واسع بين هذه المركبات وفي قدرتها على تثبيط الارتشاف النسبـي نسبة إلى تثبيط تمعدن العَظْم. يجب مثلاً إعطاء الإتيدرونات Etidronate دورياً للوقاية من زَوالُ التَّمَعْدُن demineralisation، بينما لا يتدخل الأليندرونات alendronate، المتاح حديثاً، مع التمعدن بجرعاته المضادة للارتشاف العَظْمي ويمكن استعماله باستمرار.

الحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics. تمتص الفُسفونات الثنائية على نحو عسير بعد ابتلاعها الفموي ويضعف امتصاصها بالطعام، والمشروبات والأدوية التـي تحتوي على أملاح الكالْسيُوم، المغنـزيوم، الحديد وأملاح الألومينيوم. يُضَمَّن جزء من من الفُسفونات الثنائية الممتصة في العَظْم؛ ويفرغ الجزء الباقي دون تبدل عن طريق الكليتين. عندما يجري تضمينها في الهيكل، تطلق الفُسفات الثنائية فقط عندما يرتشف العَظْم خلال التقلب turnover. قد تعطى فموياً أو داخل الوريد.

الاستعمالات Uses. ثمة ثلاثة أنواع من الفُسفونات الثنائية (*أليندرونات، إتيدرونات، ريزيدرونات*) مرخصة حالياً في المملكة المتحدة لمعالجة تخلل العَظْم (إن الزوليدرونات فعال أيضاً)، وتستعمل المركبات الأخرى في داء باجت paget العَظْمي، وفرط كالسيوم الدم الناجم عن السرطان (باميدرونات، كلودرونات، زوليدرونات). قد تنفع الفُسفونات الثنائية أيضاً من أجل الأدواء الورمية التـي انتشرت إلى العَظْم؛ توحي البينات أن الكلودرونات فموياً والباميدرونات وريدياً فعالان في الوقاية الثانوية من النقائل العَظْمية الناجمة عن ورم النقيي وسرطان الثدي.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الآثار الضائرة الاضطرابات المعدية المعوية، مع التهيج المريئي والتـي تُعد مشكلة ولاسيما بالأليندرونات. لذا يجب إعطاؤها قبل الطعام بحوالي 30 دقيقة على الأقل، يبقى المريض منتصباً خلال هذه المدة، يمكن أخذ الأليندرونات أسبوعياً (70 ميلي غرام) بدلاً من الاستعمال اليومي (10 ميلي غرام)، ويجب تصحيح اضطرابات الكالْسيُوم واستقلاب المعادن (مثل عَوَز الفيتامين D، الخلل الوظيفي للهرمون الدريقي PTH) قبل البدء بالفُسفات الثنائية. قد يحدث ألماً عظمياً مُتزايداً (إضافة للتفريج)، كسوراً (الجرعة العالية، بالاستعمال المطول فقط) نتيجة زوال تمعدن العَظْم.

تخلخل العَظْم OSTEOPOROSIS

تخلخل العَظْم هو نقص غير طبيعي في كمية العَظْم، لكن هناك جودة طبيعية. تنعكس كتلة العَظْم المنخفضة بنقصان كثافة قياسات المعدن العَظْمي. غالباً ما تحدث عند النساء بعد الإياس وعند المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات المديدة. يجب نفي الأسباب المستبطنة مثل فرط الدرقية وفرط الدريقات Parathyroid وقصور الغدد التناسلية (في كلا الجنسين) قبل البدء بالمعالجة.

يجب أن يُصان السكان المعرضون لاحتطار تخلخل العَظْم

مثل المسنين، الأشخاص الذين يلازمون منازلهم، بمدخول كافٍ من الكالْسيُوم والفيتامين D. إن إضافة الكالْسيُوم إلى النظام الغذائي (غلوكونات الكالْسيُوم، كربونات الكالْسيُوم، هيدروكسي آباتيت، سترات، ماليات) تنقص من فقدان العَظْم الصافي عندما يكون المدخول غير كافٍ أي أقل من 800 ميلي غرام/يوم، ويصحح بالأرغوكالسيفيرول 10 مكروغرام (400 وحدة) من طريق الفم في عَوَز الفيتامين D.

ينجم *تخلخل العَظْم* التالي للإياس عن عَوَز الغدد التناسلية؛ يمكن الوقاية منه. تعانـي امرأة واحدة من كل 4 نساء في الستين من عمرها وامرأة واحدة من كل اثنتين في السبعين من عمرها من كسر تخلخل العَظْم في المملكة المتحدة.

- *الإستروجين* Oestrogen يوقف هذه العملية بإنقاصه الارتشاف العَظْمي.
- *البروجستوجين* progestogen يوقف هذه العملية بزيادته تشكل العَظْم، لكن تكون المنفعة العلاجية أقل مما هي بالإستروجين.

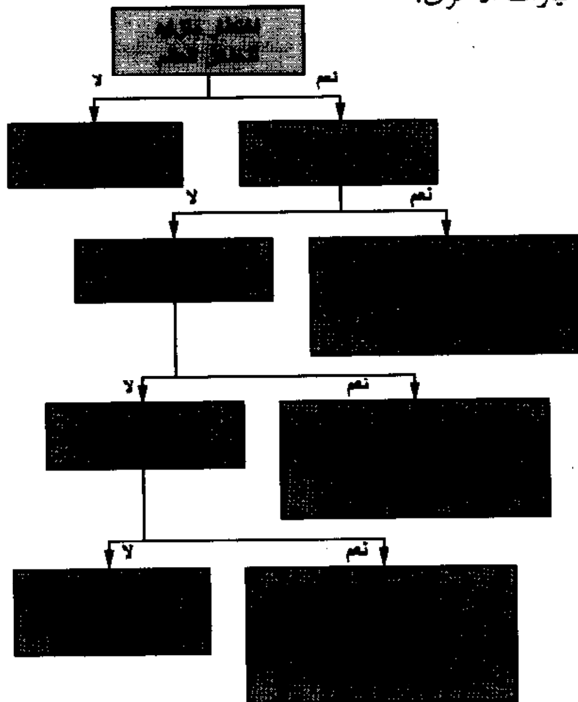
يثبط الإستروجين فَقْد العَظْم المتعلق بالعمر الذي يحدث عند معظم النساء بعد الإياس. توحي الدراسات المُشاهَدَة observational studies بأن استعمال الإستروجين ينقص من اختطار الكسر الفقري بما يقارب 50% ومن كسر الورك بحوالي 25 – 30%. بالمقابل يزيد الإستروجين من اختطار السرطان البطانـي الرحمي عشرة مرّات، الذي يتناقص بإضافة البروجستوجين. لذا فإن توليفة الإستروجين والبروجستوجين تشكل ركناً رئيسياً في معالجة تخلخل العَظْم التالي للإياس؛ تثبط هذه التوليفة فقدان العَظْم السريع الذي يحدث بسرعة بعد الإياس ويجب أن تستمر لسنوات.

يعَدُّ الاستعمال المديد مشكلة أكبر، ويزداد اختطار سرطان الثدي (أقل من الضعف)، المترابط مع مدى الاستعمال. إنَّ المُرشح الملائم لهذه المعالجة هو جزء صغير من النساء ما بعد الإياس المُصابات بتخلل عظمي أو قلة العَظْم الموثقة (نقص كثافة العَظْم) أو ازدياد اختطار تخلخل العَظْم عند النساء، (تاريخ شخصي أو عائلي لكسر غير رضحي أو المدخنات الحاليات، أو النساء مع مَنْسَب كتلة الجسم BMI < 22) اللواتـي ليس لديهن تاريخ شخصي أو عائلي لسرطان الثدي أو موانع إستعمال أخرى واللواتـي يرغبن محاولة المعالجة.

يُعد *الرالوكسيفين Raloxifene* 60 ميلي غرام يومياً الميسور التكلفة خياراً جاذباً مع المزيد من البينات الطويلة الأمد. هو ناهض انتقائي لمستقبل الإستروجين يمكن استعماله من دون معارضة ومن دون ازدياد ظاهري في اختطار سرطان الثدي أو السرطان البطانـي الرحمي.

الفُسفونات الثنائية تزيد الكثافة المعدنية العظمية عند تخلخل العظم.

يظهر (الشكل 1.38) ترسيمة للوقاية من تخلخل العَظْم بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT ما بعد 5 سنوات، أو الخيارات الأخرى.



الشكل 1.38: الوقاية من تخلخل العظم With permission from J Manson, Harvard Meducal School and the New England Journal of Medicine

معالجة تخلخل العَظْم Treatment of osteoporosis.

عادة ما نبدأ بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT أو الفُسفونات الثنائية، وإذا كان هذا غير ملائم، فقد يستعمل الكالسيتيريول أو الكالسيتونين أو الرالوكسيفين. إضافة لذلك، فإن الكالسيتونين فعالٌ في تفريج الألم حتـى بعد الكسر الفقري

بثلاثة أشهر عندما تفشل المسكنات الأخرى.

الكسر fracture هو النتيجة الهامة لتخلخل العَظْم ويظهر (الجدول 2.38) بينة تدعم نجاعة التداخلات المختلفة.

الجدول 2.38: نجاعة التدخلات المضادة للكسر عند النساء المصابات بتخلخل العَظْم التالي للإياس: الدرجات الموصى بها

	السِّيساء spine	غير فقري nonvertebral	الورك HIP
أليندرونات Alendronate	أ	أ	أ
كالسيتونين Cacitonin	أ	ب	أ
كالسيتريول Cacitriol	أ	أ	غ.م
كالسيوم Calcium	أ	ب	ب
الكالسيوم + الفيتامين د calcium + vitamin D	غ.م	أ	أ
الإيتيدروونات الحلقية Cyclic etidronate	أ	ب	ب
مُحصنات الورك	-	–	أ
المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT	أ	أ	ب
التمرين الفيزيائي	غ.م	ب	ب
رالوكسيفين Raloxifene	أ	غ.م	غ.م
الريزيدرونات Risedronate	أ	أ	أ
التيبولون Tibolone	غ.م	غ.م	غ.م
الفيتامين د Vitamin D	غ.م	ب	ب

الدرجة أ، تحليل ميتا للتجارب المعشاة ذات الشواهد أو لتجربة واحدة معشاة ذات شاهد، أو على الأقل دراسة ذات شاهد مصممة دون تعشية؛ الدرجة ب، نوع آخر من الدراسة التجريبية، أو دراسات غير تجريبية المصممة جيداً على الأقل (مثل الدراسات المقارنة، الدراسات الترابطية، ودراسات الحالات والشواهد. الدرجة ث، بتقدير من لجنة خبيرة/أو السلطات ذات الآراء و/أو الخبرة السريرية. غ.م): غير موضحة. استمدت هذه المعطيات من جمعية الأسنان والعظام والكلية الملكية للأطباء. Data form the Royal College of Physicians and .the Bone and Tooth Society

الكورتيكوستيرويد المُحَرِّض لتخلخل العَظْم Cortico-steroid – induced osteoporosis.

يحدث المعدل الأكبر للفقدان العَظْمي خلال الأشهر 6 – 12 الأولى من استعمال الكورتيكوستيرويد. يجب مراعاة المُعالَجَةَ الاتِّقائيَّة prophy-lactic treatment عند المرضى الذين يأخذون ما يعادل 7.5 ميلي غرام بردنيزولون أو أكثر كل يوم لمدة ثلاثة أشهر أو أطول، وهو إلزامي عند الذين يزيد عمرهم عن 65 عاماً. يجب أن تعطى معالجة لتخلخل العَظْم عندما يأخذ المريض معالجة من الكورتيكوستيرويد لمؤازرة كسر رضحي منخفض. قد ينقص الاستعمال المديد للكورتيكوستيرويدات الإنشاقية من كثافة معدن العَظْم ويضع المرضى في اختطار. إن خيارات الوقاية والمعالجة هي: الإعاضة الهرمونية (HRT عند النساء، والتستوستيرون عند الرجال)، الفُسفات الثنائية والكالسيترول.

تلين العَظْم OSTEOMALACIA

ينجم تلين العَظْم عن عَوَز الفيتامين D *الأولي والثانوي*. أما في الحالات الثانوية، أي المرض الكلوي أو سوء الامتصاص فإن الجرعات العالية من الفيتامين D قد تكون مطلوبة. قد تسبب المعالجة المديدة ببعض *الأدوية المضادة للصرع* تلين العَظْم (راجع الفيتامين D).

داء باجت العَظْمي PAGET'S DISEASE OF BONE

يتصف هذا المرض بازدياد الارتشاف العَظْمي والتشكل العَظْمي (تَقَلُّب عظمي) بأكثر من 50 مرة من الطبيعي، وبالنتيجة يكون هناك عظم كبير، وعائي، مشوه، مؤلم وقابل للكسر.

تُعدّ *الفُسفُونات الثنائية* (إيتدرونات، باميدرونات، تيلودرونات) فعّالة بسبب تثبيطها للتشكل البلوري وللنمو والذوبان، مثل الذي يجب أن يحدث في تمعدن العَظْم وإزالة هذا التمعدن. تتعلق الاستجابة بالجرعة والهدأة بعد مساق course قد يدوم حتـــى السنتين. ألغي *الكالسيتونين* (الذي يثبط الارتشاف العَظْمي) بالفُسفات الثنائية ولكنه مفيد لإنقاص الجريان الدموي العَظْمي قبل العملية.

فيتامين E توكوفيرول
Vitamin E: tocopherol

ربما تكون وظائف الفيتامين E هي التقاط أو كَنْس scavenge الجذور الحرة المحدثة بالعمليات الاستقلابية الطبيعية

وبمواد موجودة بالبيئة، مثل الهيدروكربون، وللوقاية من هجمات الدهون عديدة اللاشباع في الأغشية الخلوية مع إنتاج أذية خلوية. استعرفت حديثاً متلازمة عوزية؛ تتضمّن الاعتلال العصبـــي المحيطي مع التنكس النخاعي المخيخي؛ وفقر الدم الانحلالي عند الخُدج Prematureinfants.

قد تنفع المعالجة الدوائية *بالأسيتات ألفا توكوفيرول* alpha tocopheryl acetate (Ephynal) في المضاعفات العَصَبيّة العَضَليّة للركود الصَفراوي cholestasis الخلقي وفَقْدُ البُرُوتين الشَّحْمِيّ بيتا مِنَ الدَّم abetalipoproteinemia.

فيتامين ك Vitamin K

راجع الفصل 28.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Bates C J 1995 Vitamin A. Lancet 345: 31–35
Bushinsky D A, Monk R D 1998 Calcium. Lancet 352: 306–311
Cooper C, Eastell R 1993 Bone gain and loss in premenopausal women. British Medical Journal 306: 1357–1358
Delmas P D, Meunier P J 1997 The management of Paget's disease of bone. New England Journal of Medicine 336: 558–566.
Editorial 1962 Arctic offal. British Medical Journal 1: 855
Eastell R 1998 Treatment of postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine 338: 736–746.
Fraser D R 1995 Vitamin D. Lancet 345: 104–107
Greenberg E R, Sporn M B 1996 Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. New England Journal of Medicine 334: 1198–1190
Humphrey J H, Rice A L 2000 Vitamin A supplementation in young infants. Lancet 356: 422–424
Manolagas S C et al 1995 Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. New England Journal of Medicine 332: 305–311
Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal Hormone-Replacement Therapy. New England Journal of Medicine 345: 34–40
Meydani M 1995 Vitamin E. Lancet 345: 170–175
Relston S H 1992 Medical management of hypercalcaemia. British Journal of Clinical Pharmacology 34: 11–20
Seeman E 2002 Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 359: 1841–1850
Spector T D, Sambrook P N 1993 Steroid osteoporosis. British Medical Journal 307: 519–520
Willett W C, Stampfer M J 2001 What vitamins should I be taking, doctor? New England Journal of Medicine 345: 1819–1824

